

Immunológiai alapfogalmak. Az immunrendszer felépítése.

„Az immunológia alapjai” TK 1. és 2. fejezet (3-21. oldal)



Koncepció

1. Általános összefoglalás: az immunrendszer szerepe / működése, immunológiai alapfogalmak
2. Az immunrendszer szervei és sejtjei
3. Az immunrendszer sejtjeinek vizsgálata
4. Kommunikáció az immunrendszer sejtjei között

Az immun-szervrendszer feladata

1. A szervezet identitásának fenntartása
2. Saját $\leftrightarrow$ idegen *versus* veszélyes $\leftrightarrow$ veszélytelen
3. Idegen anyag felismerése $\Rightarrow$ immunválasz $\Rightarrow$ elimináció
immuntolerancia
ignorancia

Az immun-szervrendszer jellemzői

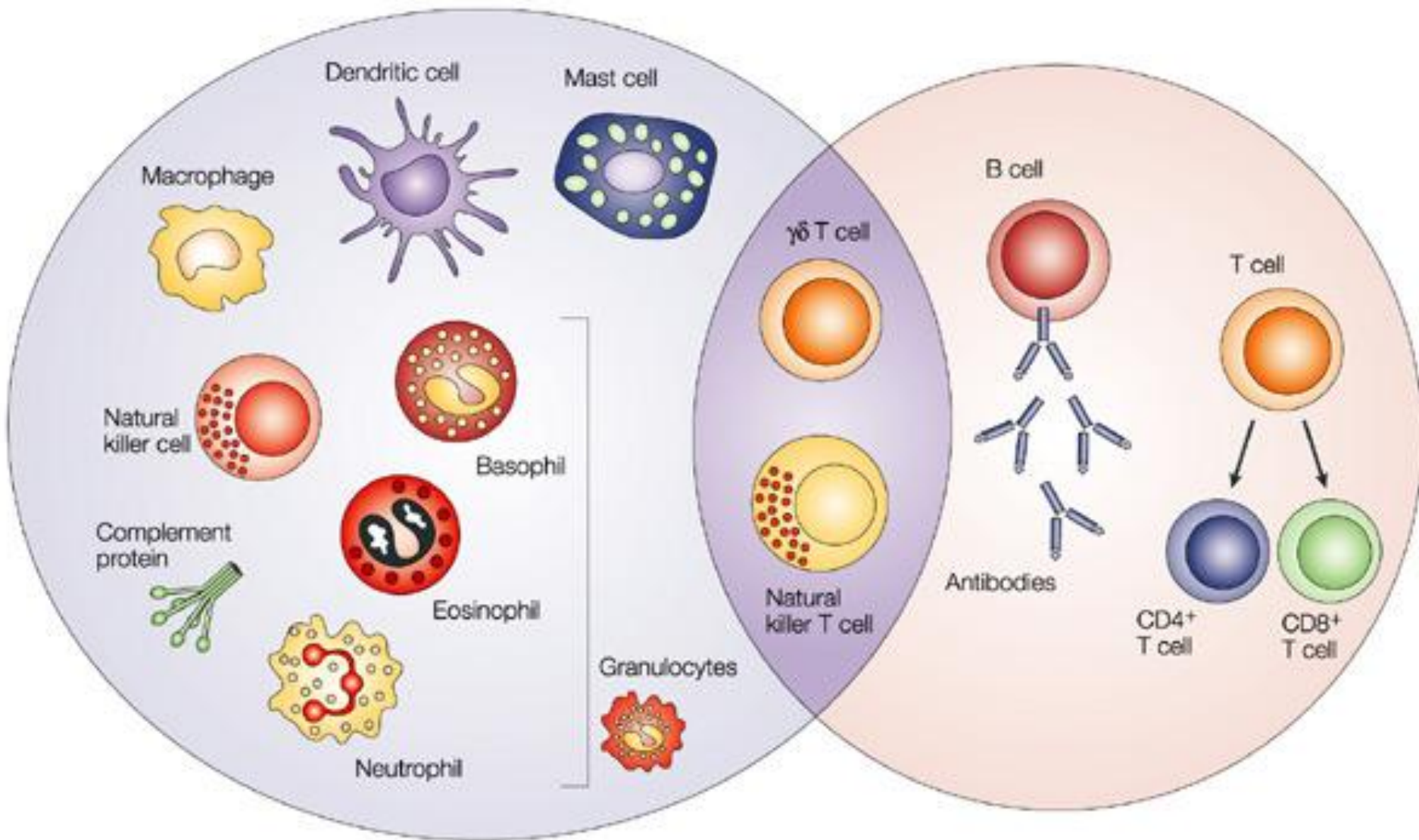
1. Specifitás
2. Szenzitivitás
3. Memória
4. Szelektivitás

TERMÉSZETES IMMUNITÁS

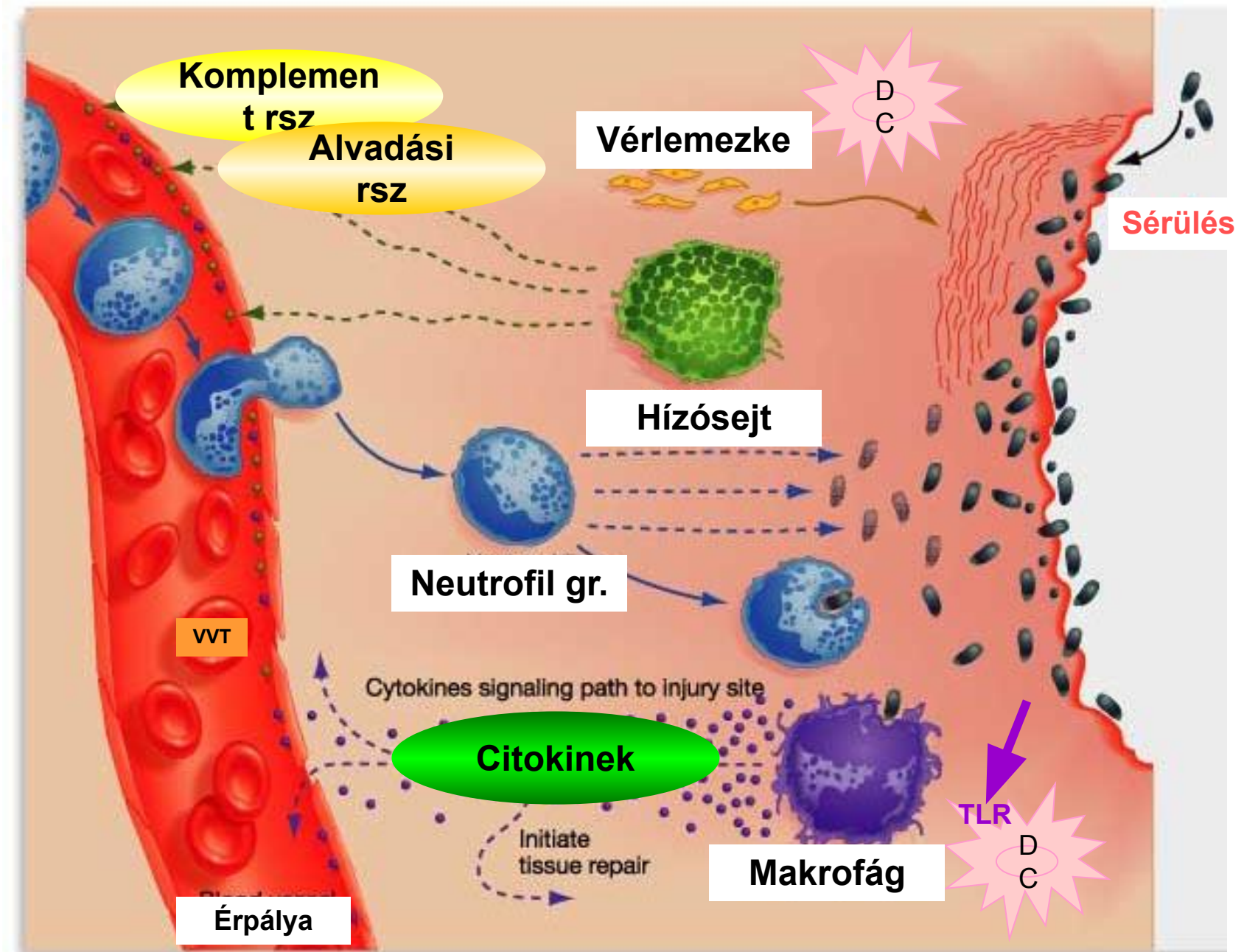
(veleszületett / mintázat specifikus)

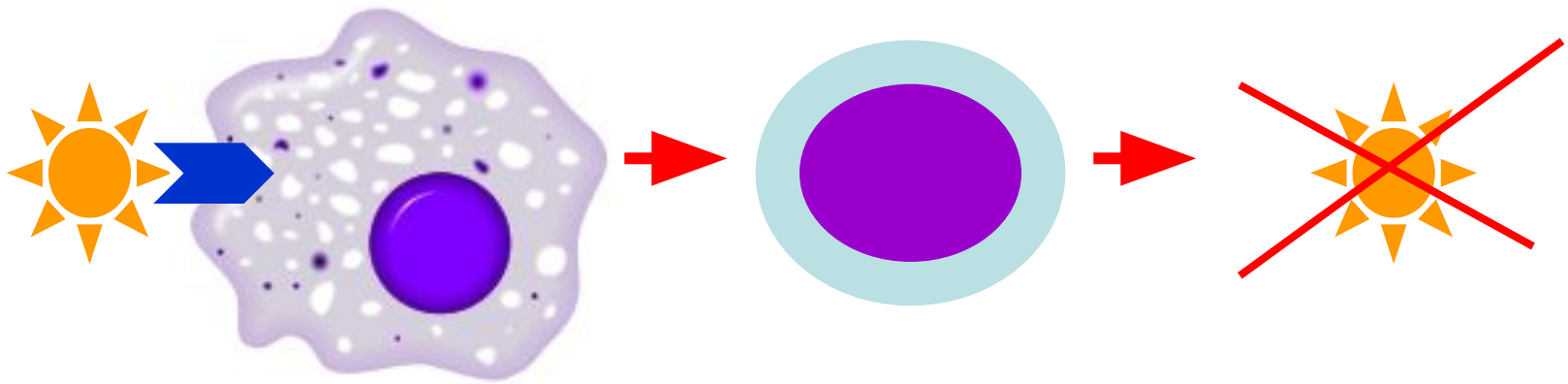
ADAPTÍV IMMUNITÁS

(szerzett / antigén specifikus)



LOKÁLIS TERMÉSZETES IMMUNVÁLASZ





MIT ISMER FEL?

MIVEL ISMERI FEL?

MIK A KÖVETKEZMÉNYEK?

MIT ÉS MIVEL ISMER FEL?

Mintázat

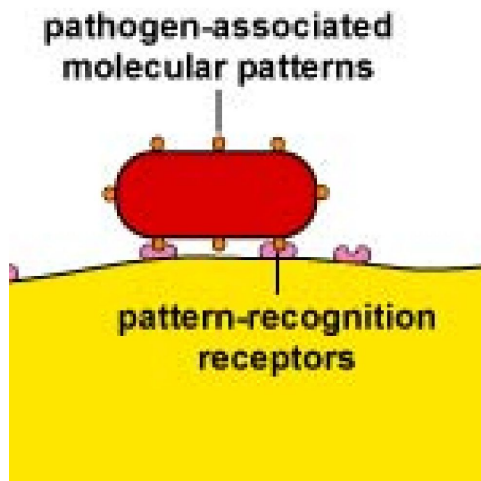
(PAMP: pathogen associated molecular pattern)

➔ **Mintázat felismerő receptor**
(PRR: Pattern recognition receptor)

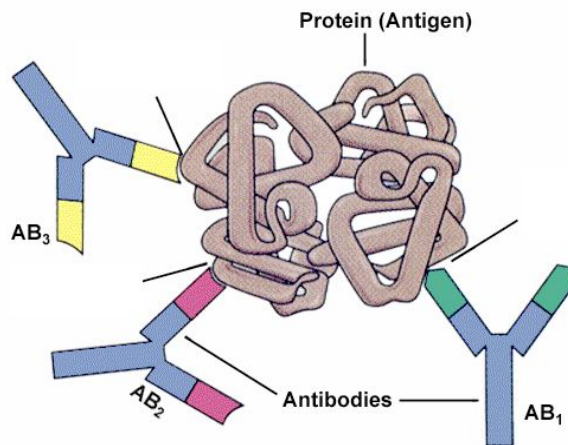
Antigén: bármely molekula, mely immunválaszt indukál.

➔ **Antigénreceptor:** BCR, antitest és TCR

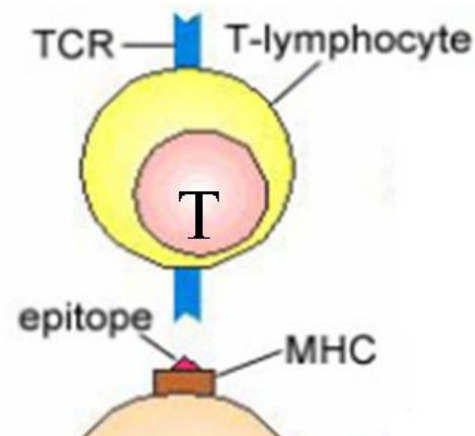
Mintázat (PAMP) felismerése



Natív antigén felismerése

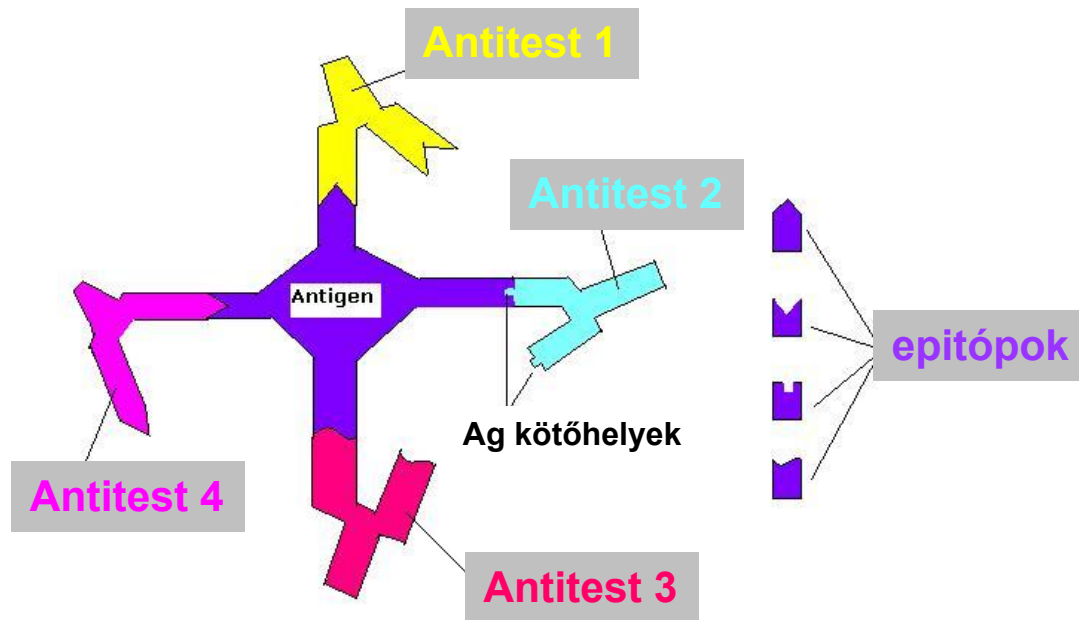


Processzált antigén felimerése



Antigén determináns (epitóp)

az antigén T- vagy B-sejt receptor által felismert részlete



„Epitope mapping”

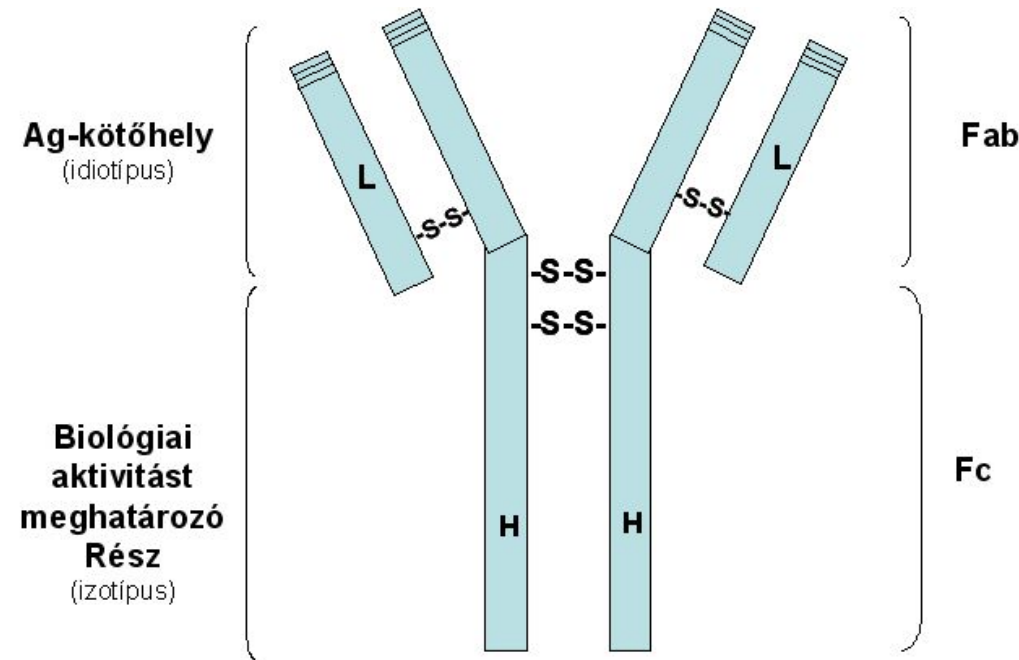
1. Diagnosztika
2. Terápia

Ellenanyag (antitest; immunglobulin)

Antigén hatására a plazmasejtek (effektor B sejtek) által termelt, nagy méretű lipoproteinek.

(Membránkötött formája **BCR**)

Feladatuk a szervezetbe jutó bakteriális vagy virális antigének megkötése.



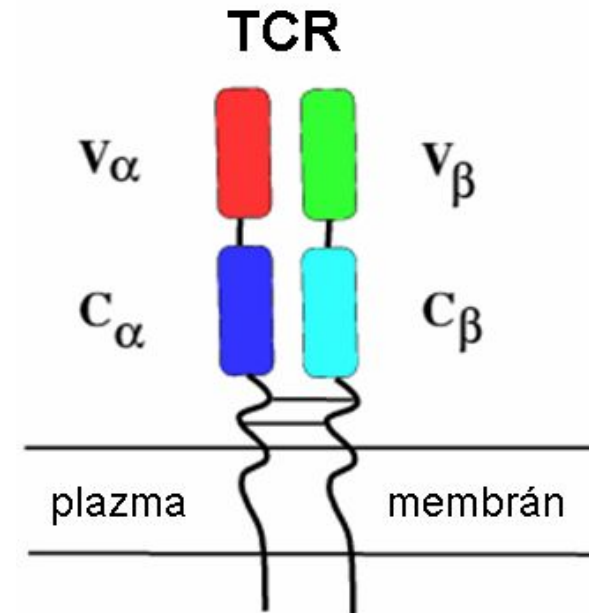
Nehézlánc (H): IgG, IgM, IgA, IgE, IgD

Könnyűlánc (L): κ , λ

TCR

A T-sejtek antigénfelismerő receptora.

Feladatuk: a processzált és prezentált antigének felismerése



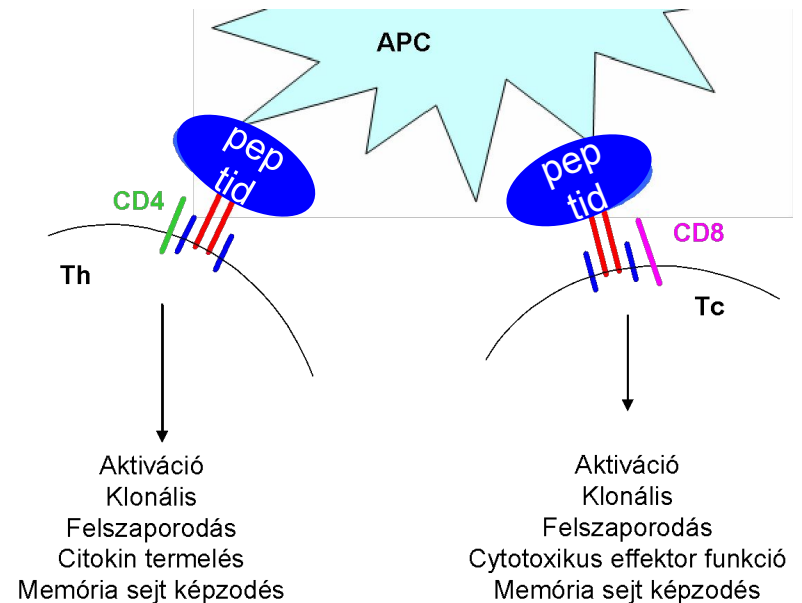
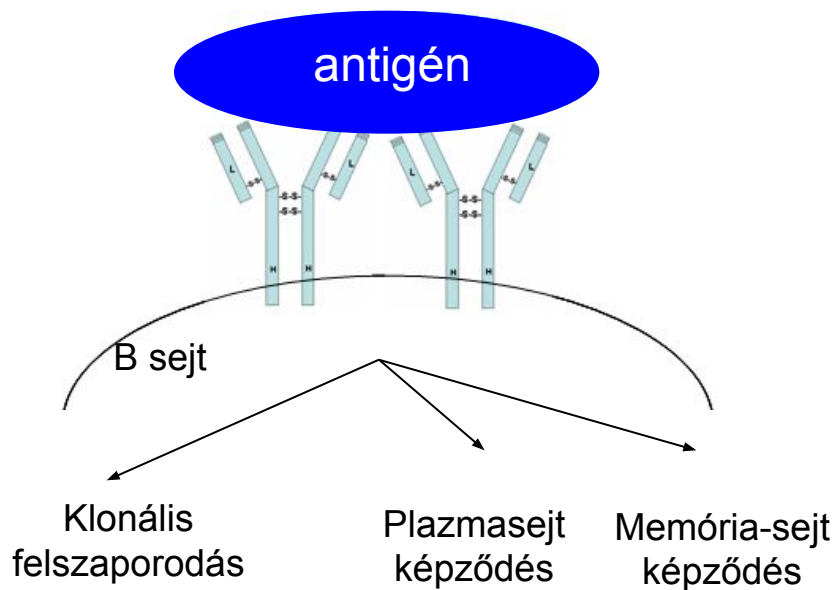
MI A KÖVETKEZMÉNY?

Passzív immunitás: immunológiailag kompetens sejtek és/vagy ellenanyagok átvitele.

Aktív immunitás: immunogén (patogén, védőoltás) hatására kialakuló immunitás.

Humorális immunválasz: ellenanyag-közvetített immunválasz.

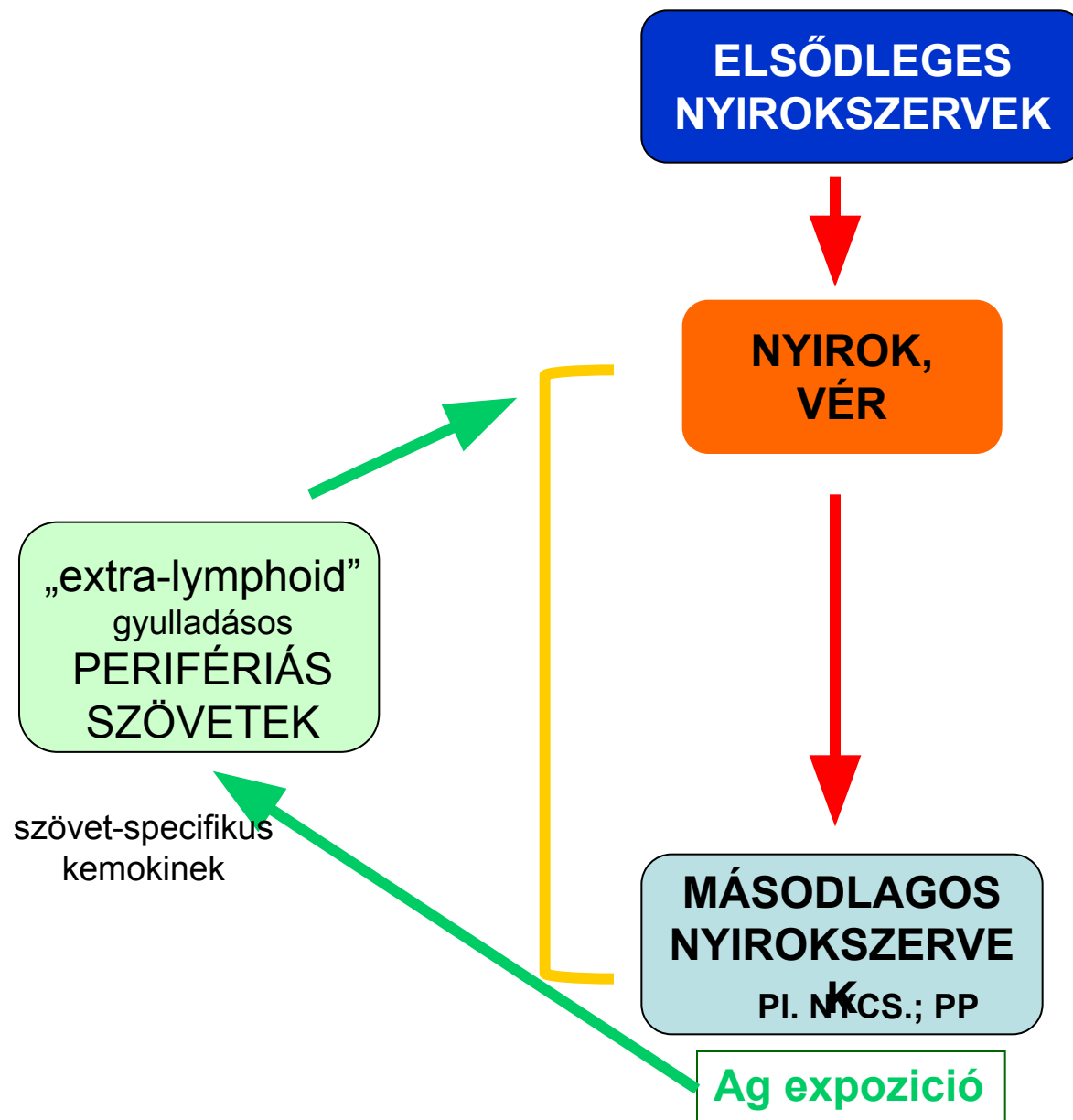
Sejtközvetített immunválasz: az effektor funkciókat sejtek végzik



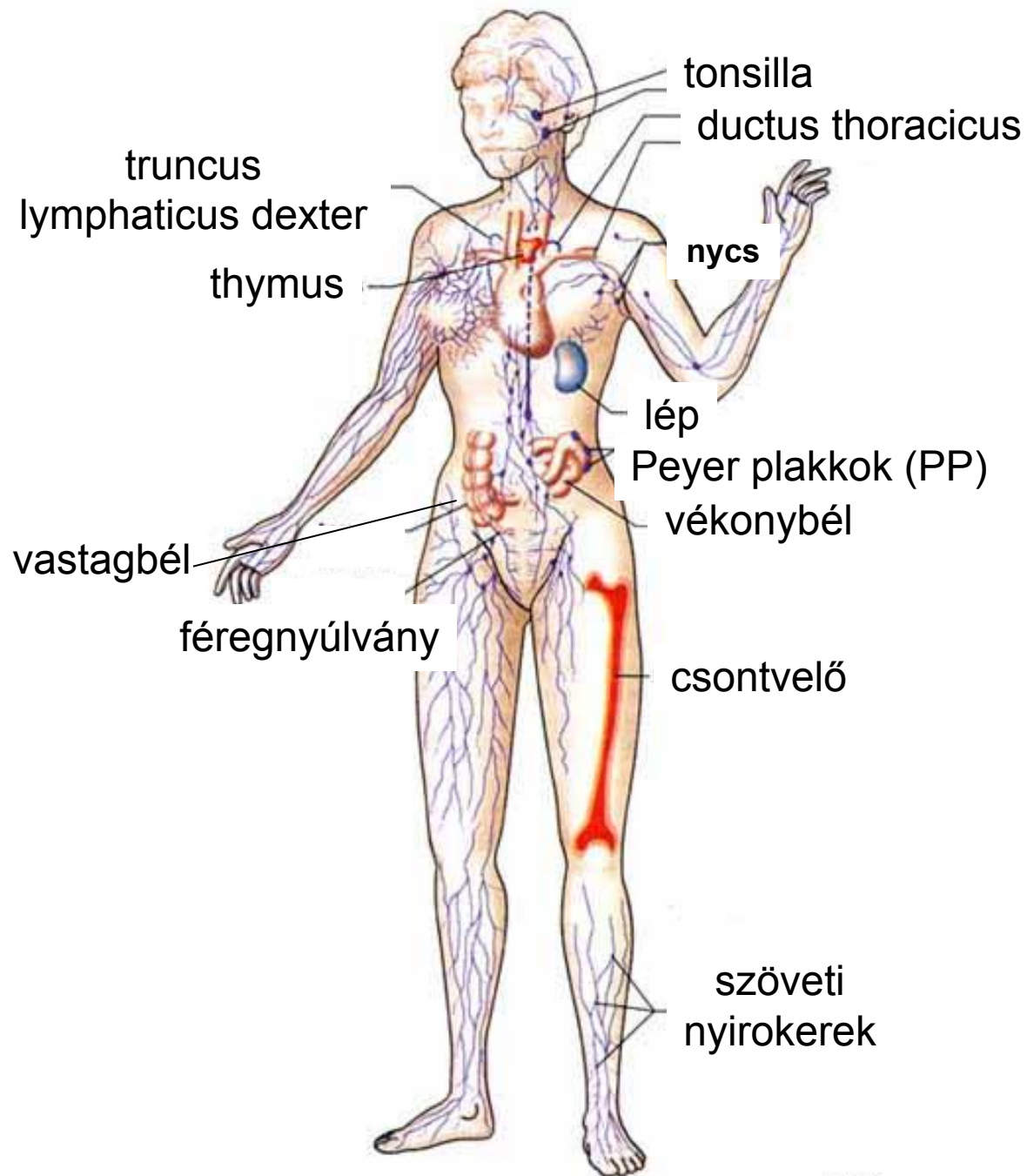
A felismerés és a válasz feltétele: a **TALÁLKOZÁS**

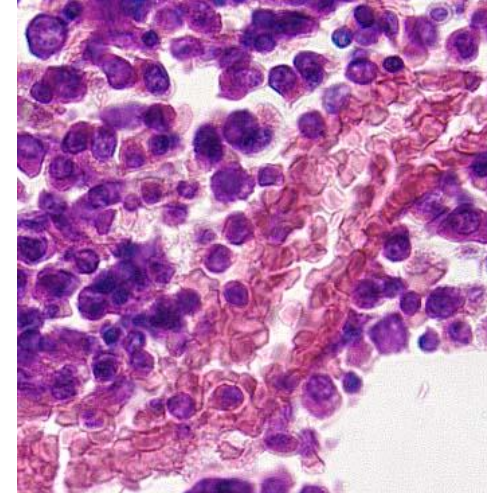
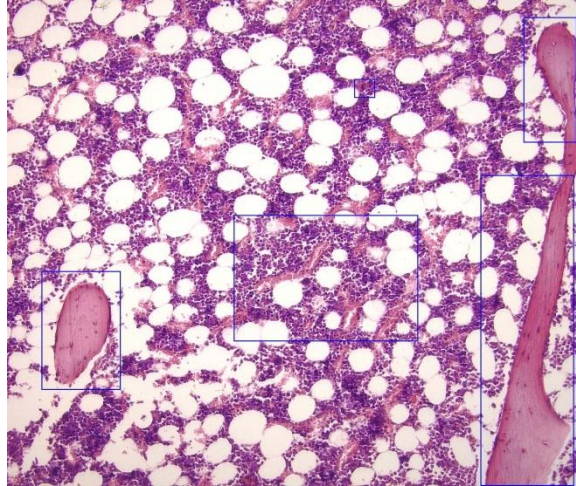
Az antigének felismerésére képes immunsejteknek el kell jutniuk az antigénhez:

Járőrözés: RECIRKULÁCIÓ és *HOMING*



Immun-szervrendszer





haemopoieticus
állomány
az erek között

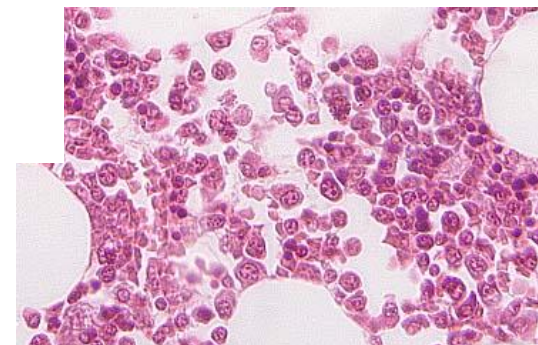
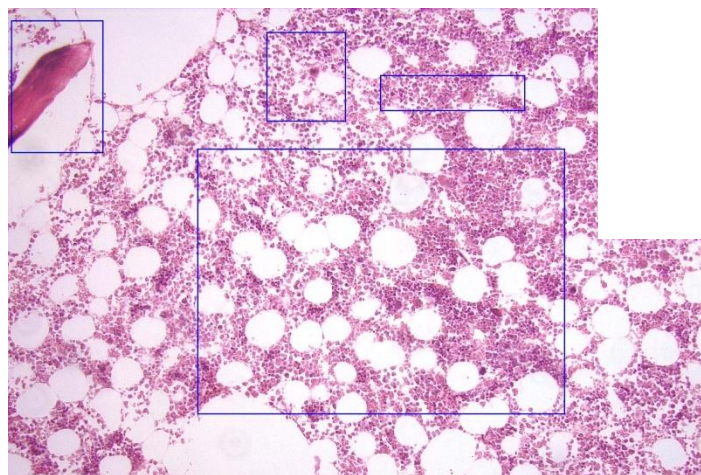
csontvelő

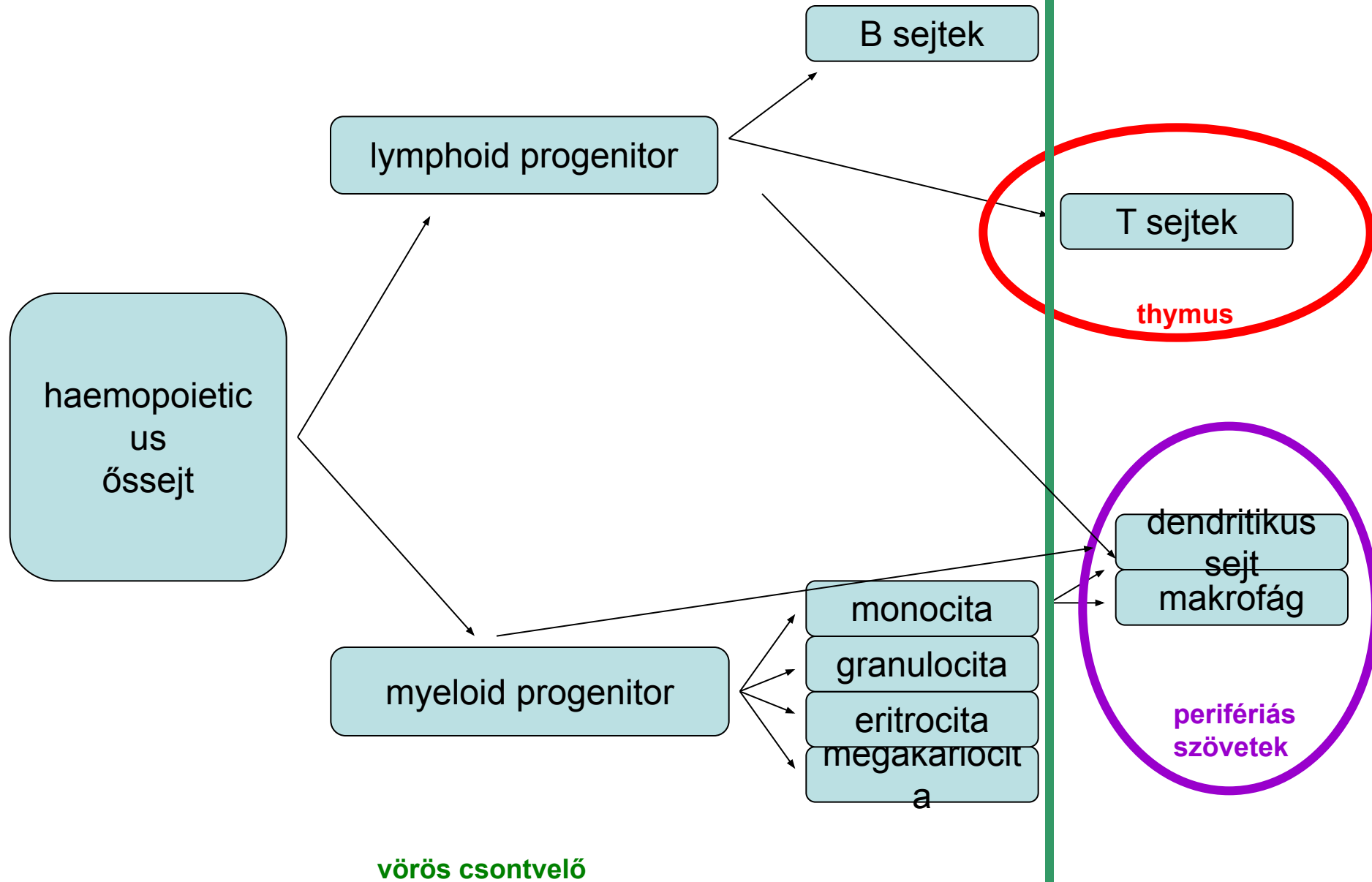
vörös csontvelő
medulla ossium rubrum

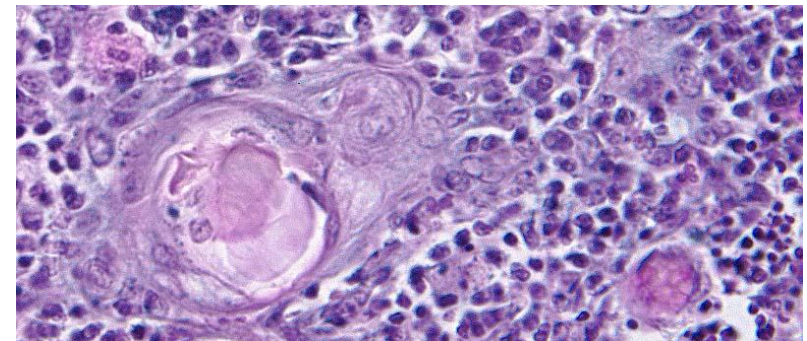
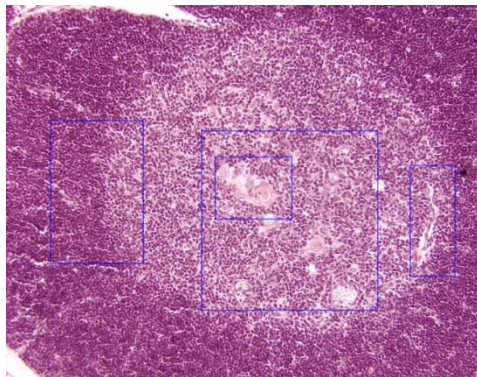
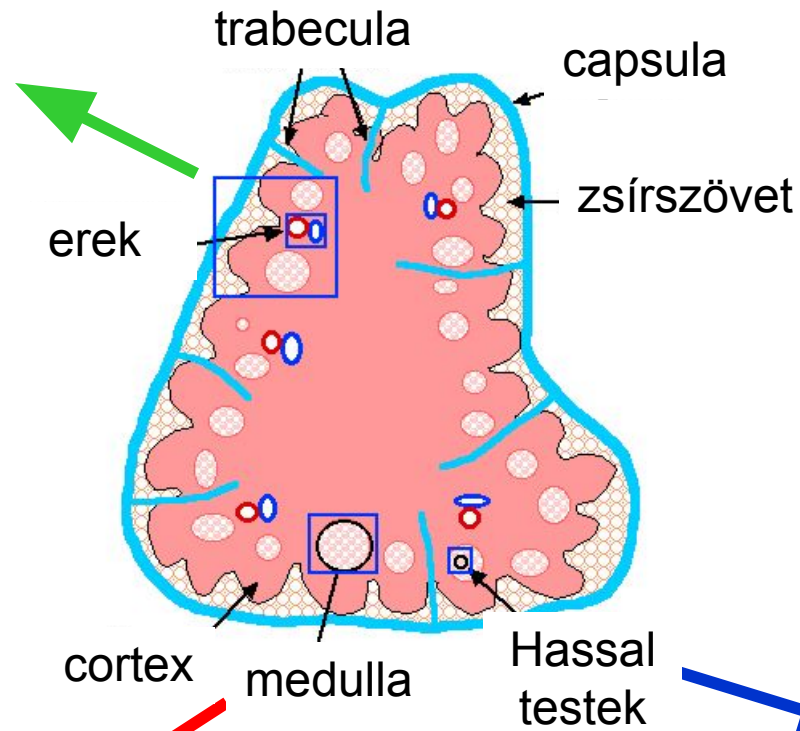
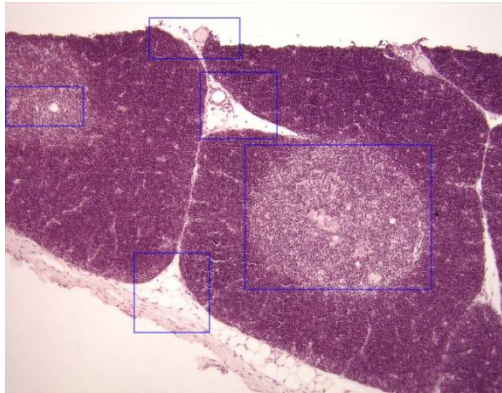
sárga csontvelő
medulla ossium flavum

vörös csontvelő

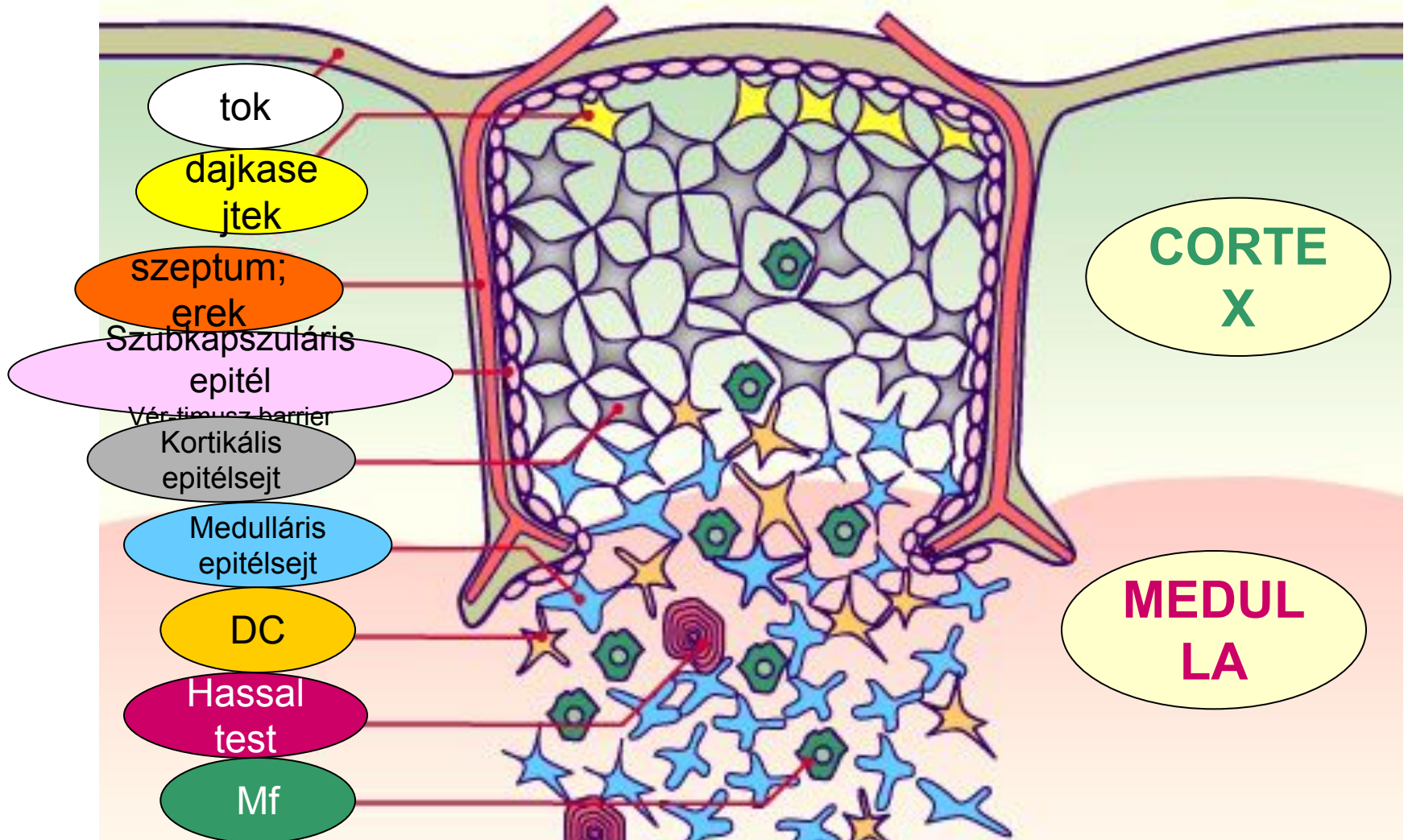
megakaryocita



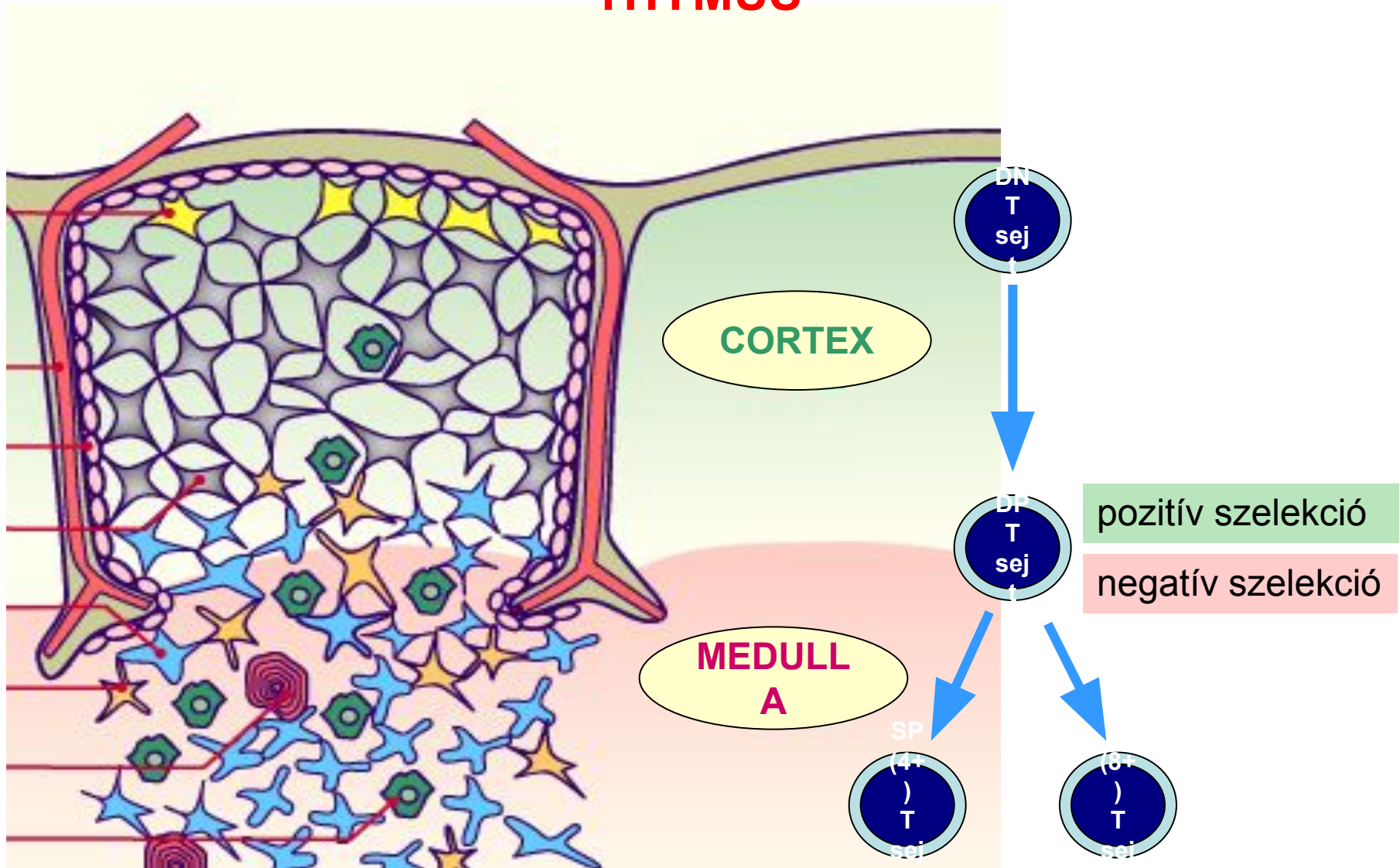


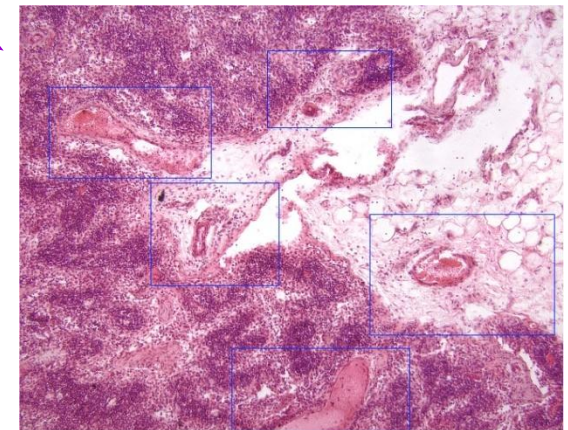
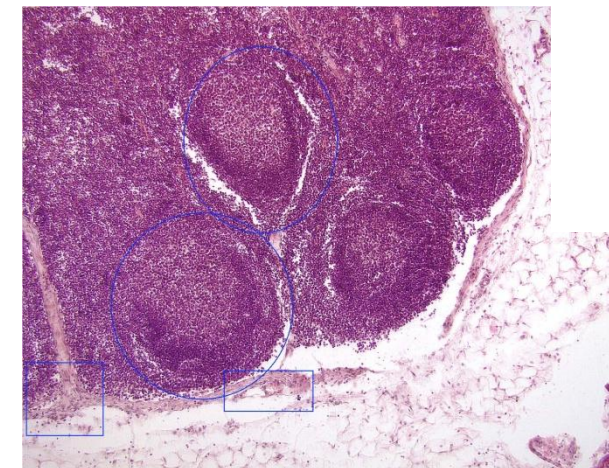
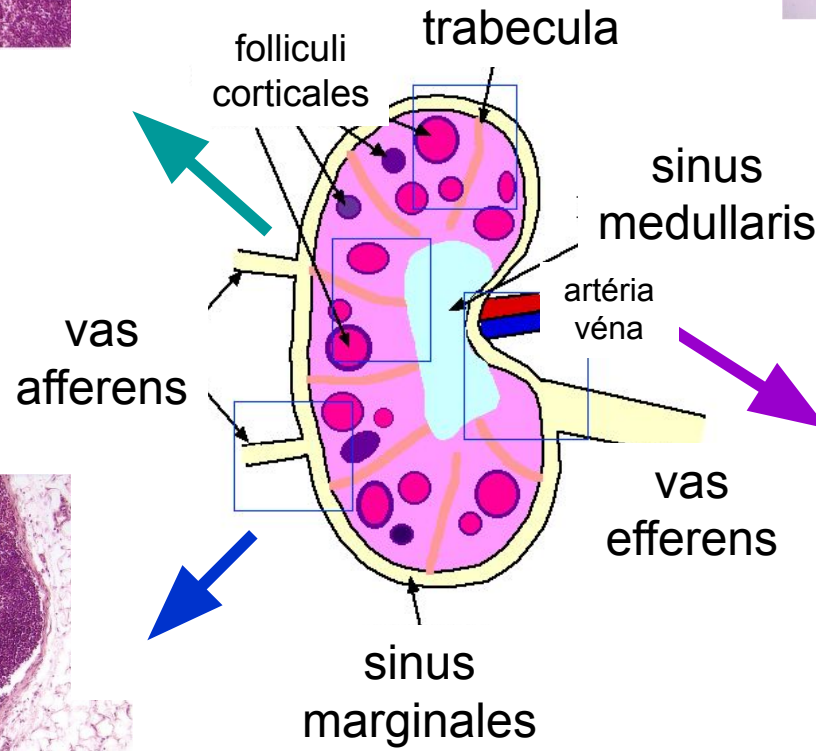
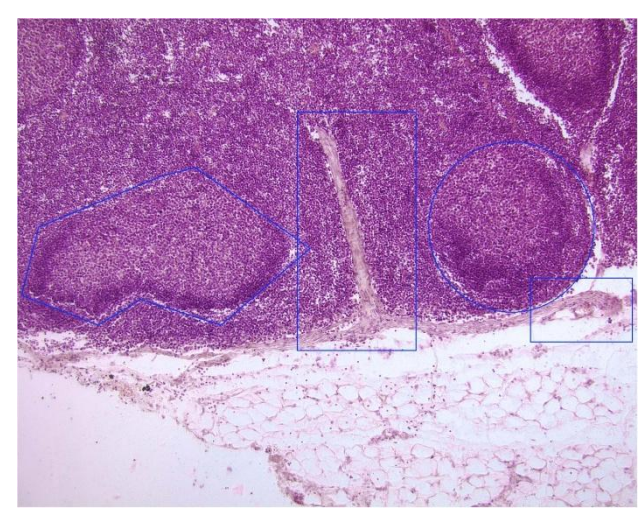
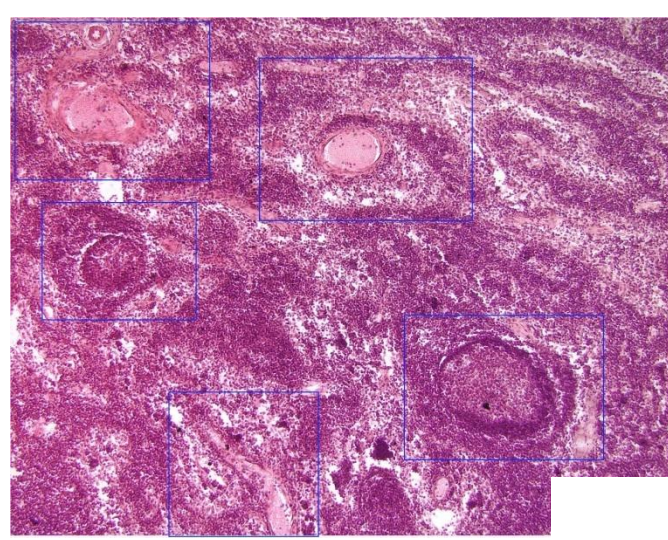


THYMUS



THYMUS



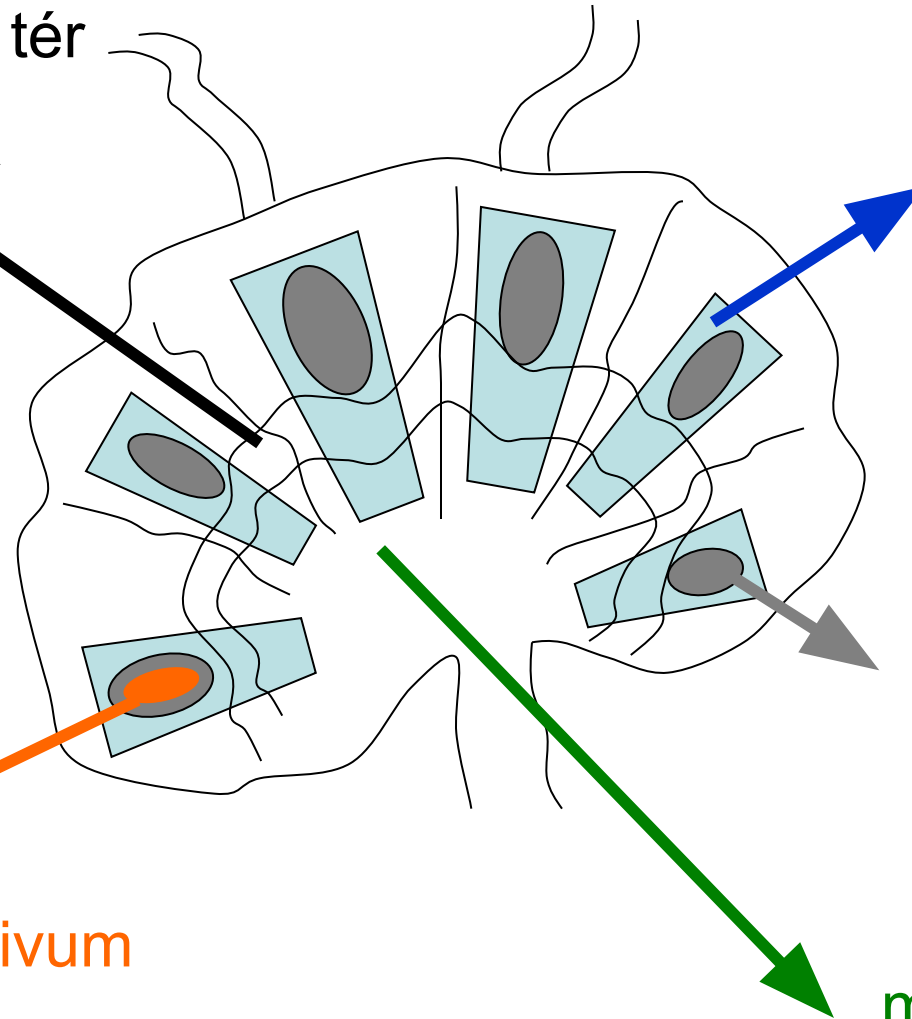


NYIROKCSOMÓ

paracortex,
interfollikuláris tér

T sejtek
dendritikus sejtek

kéreg
B sejtek
makrofágok



folliculus
B sejtek

centrum germinativum

osztódó B sejtek
plazmasejtek
makrofágok
follikuláris dendritikus sejtek

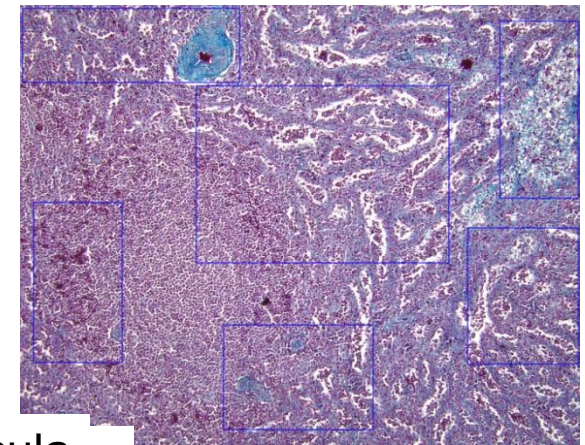
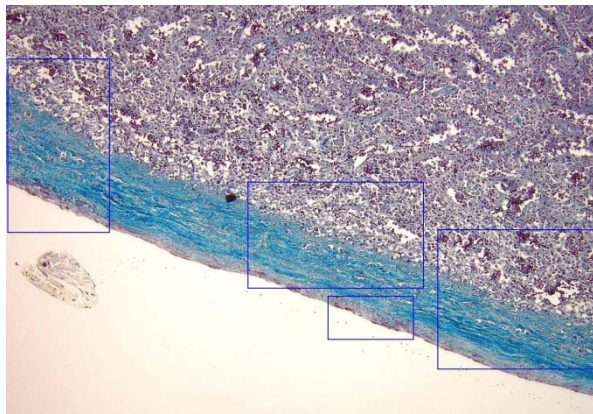
medulla
plazmasejtek
makrofágok

Az őrszemnyirokcsomó (sentinel lymph node) elmélete

1. Gould, 1960: 28 parotisdaganatos beteg műtétével kapcsolatban megállapította, hogy az elülső és a hátsó vena facialis közötti szögletben található, úgynevezett angularis nyirokcsomó szövettani lelete a regionális nyirokcsomók daganatos állapotát jelzi. Ezt a nyirokcsomót őrszem-nyirokcsomónak (sentinel node) nevezte, és ennek a nyirokcsomónak az intraoperatív szövettani vizsgálatát javasolta a radikális nyaki blokkdisszekció szükségességének eldöntéséhez.
2. Cabanas, 1977: peniscarcinomás betegein végzett limfangiográfiás* vizsgálataival megállapította, hogy létezik egy meghatározható nyirokcsomó, az őrszemnyirokcsomó, amely a regionális áttétképződés első helye. Javasolta, hogy az ilioinguinalis blokkdisszekció elvégzése előtt ezt a nyirokcsomót távolítsák el és vizsgálják szövettanilag.
3. Morton melanomás betegeken végzett limfoszcintigráfia és kék festékkel végzett intraoperatív nyirokrendszer-feltérképezés és –biopszia eredményeit ismertette 1992-ben Kísérletes és klinikai vizsgálatait alapján pontosan definiálta az őrszemnyirokcsomó fogalmát.

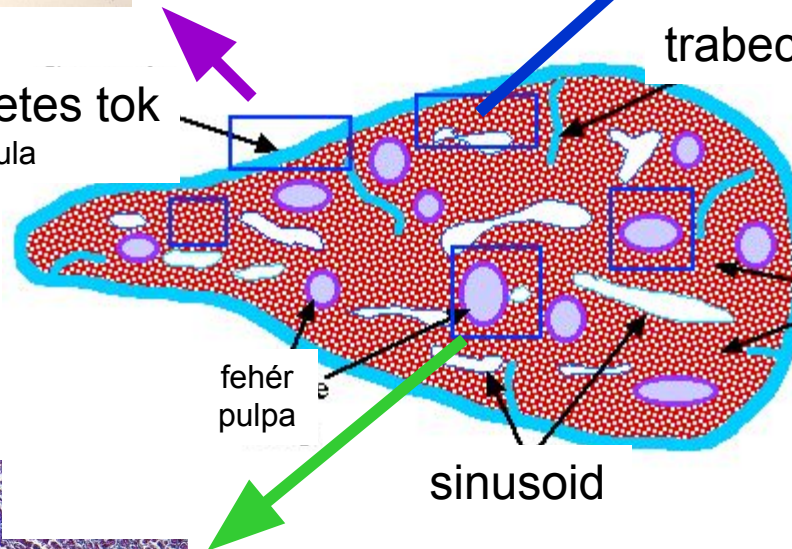
Az őrszem nyirokcsomó a daganatos nyirokelvezetés első állomása, amelynek eltávolítás utáni részletes szövettani vizsgálata nagy pontossággal jelzi a daganatos regionális státuszt.
Az őrszem nyirokcsomó áttétmentessége esetén a formális blockdissectio elhagyható.

***lymphoscintigraphy:** Radioizotóp + festék



kötőszövetes tok
capsula

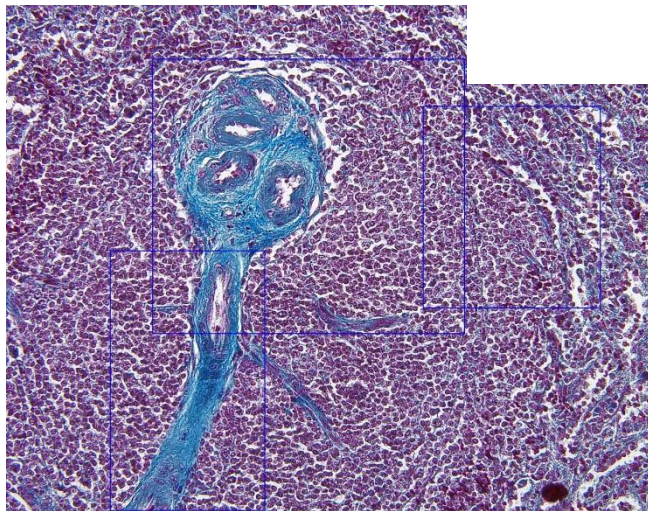
trabecula



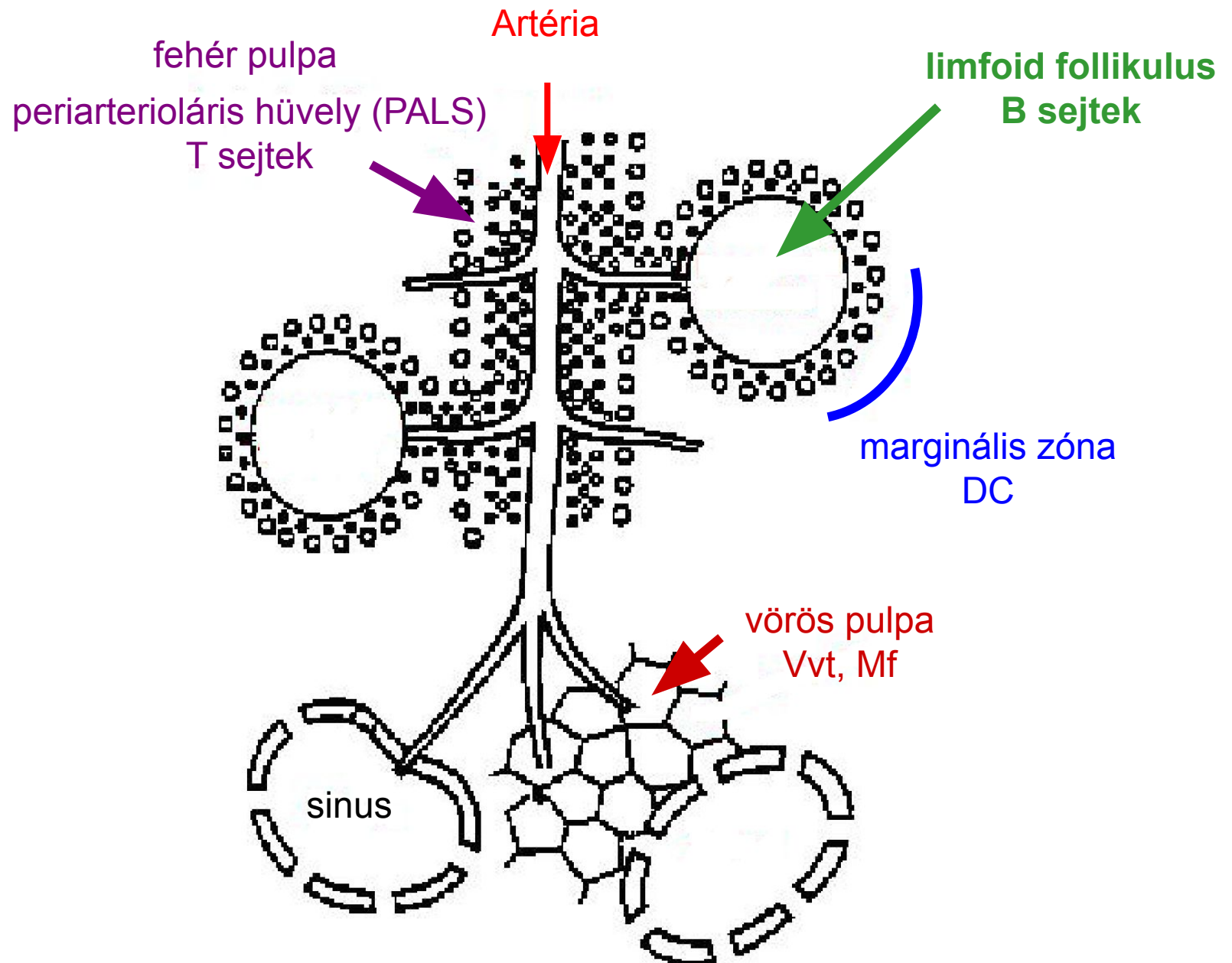
vörös
pulpa

fehér
pulpa

sinusoid

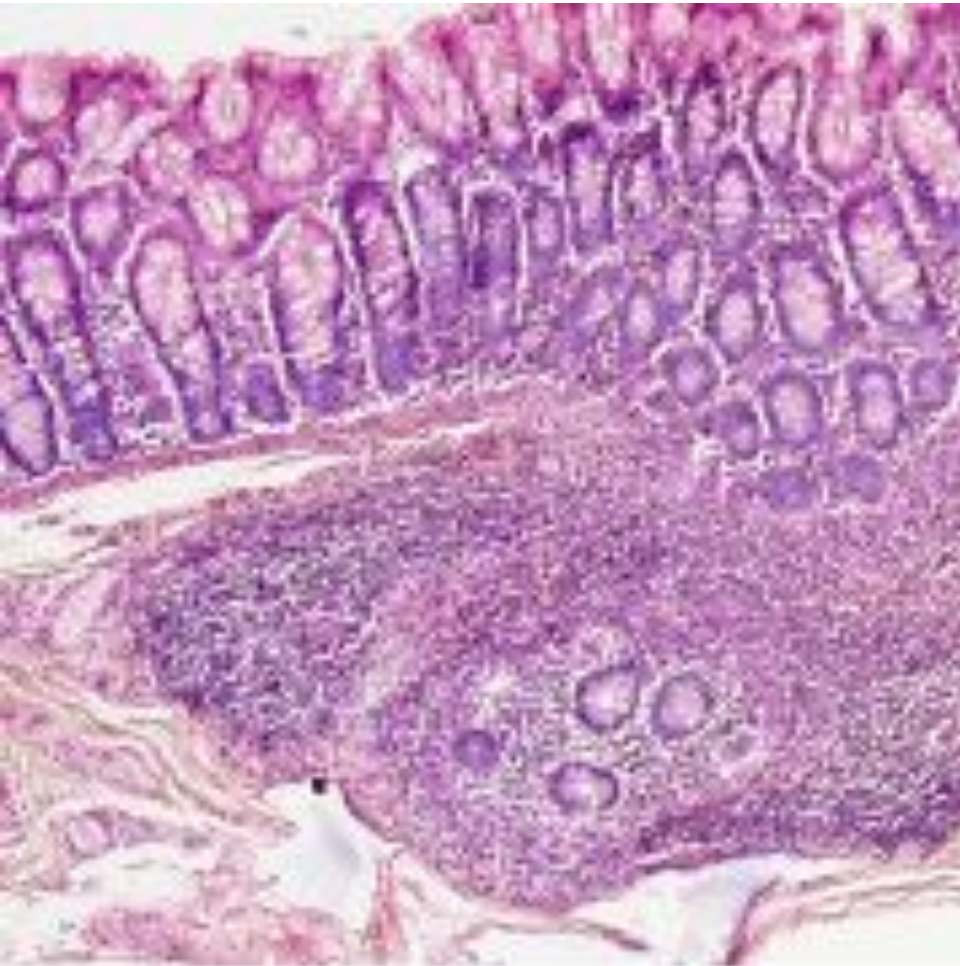


LÉP



Nyálkahártyához kapcsolt immunrendszer (MALT)

MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue



GALT: Gastrointestinalis apparátushoz tartozó nyirokszervek (mandulák, éregnyúlvány, Peyer-plakkok)

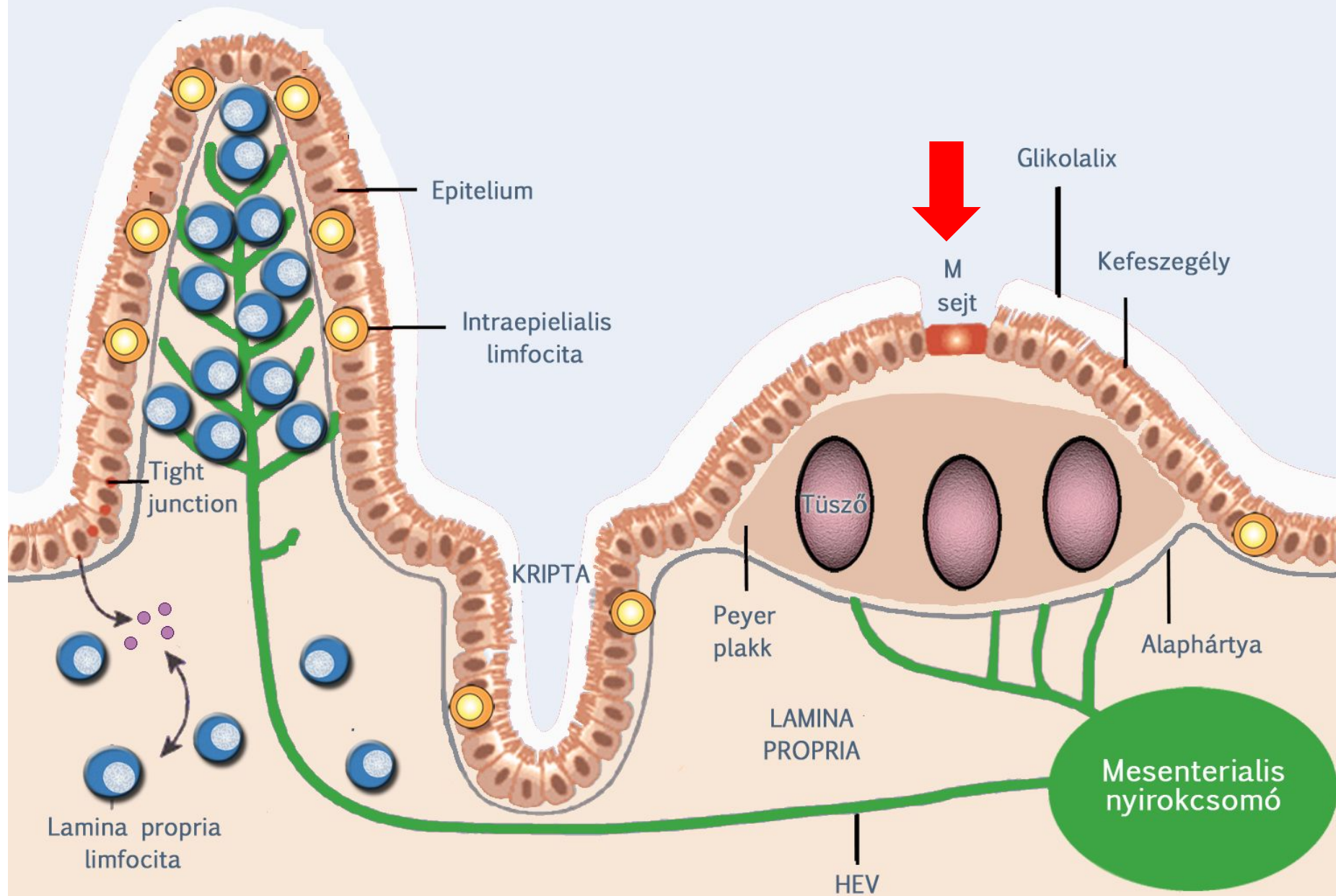
BALT: Bronchoalveolaris rendszerhez tartozó nyirokszövetek (tüdő parenchyma, hörgők)

Szerepe: az antigének feldúsítása

SALT (SIS): Bőrben elhelyezkedő nyirokszövetek

VILLUS

BÉL LUMEN

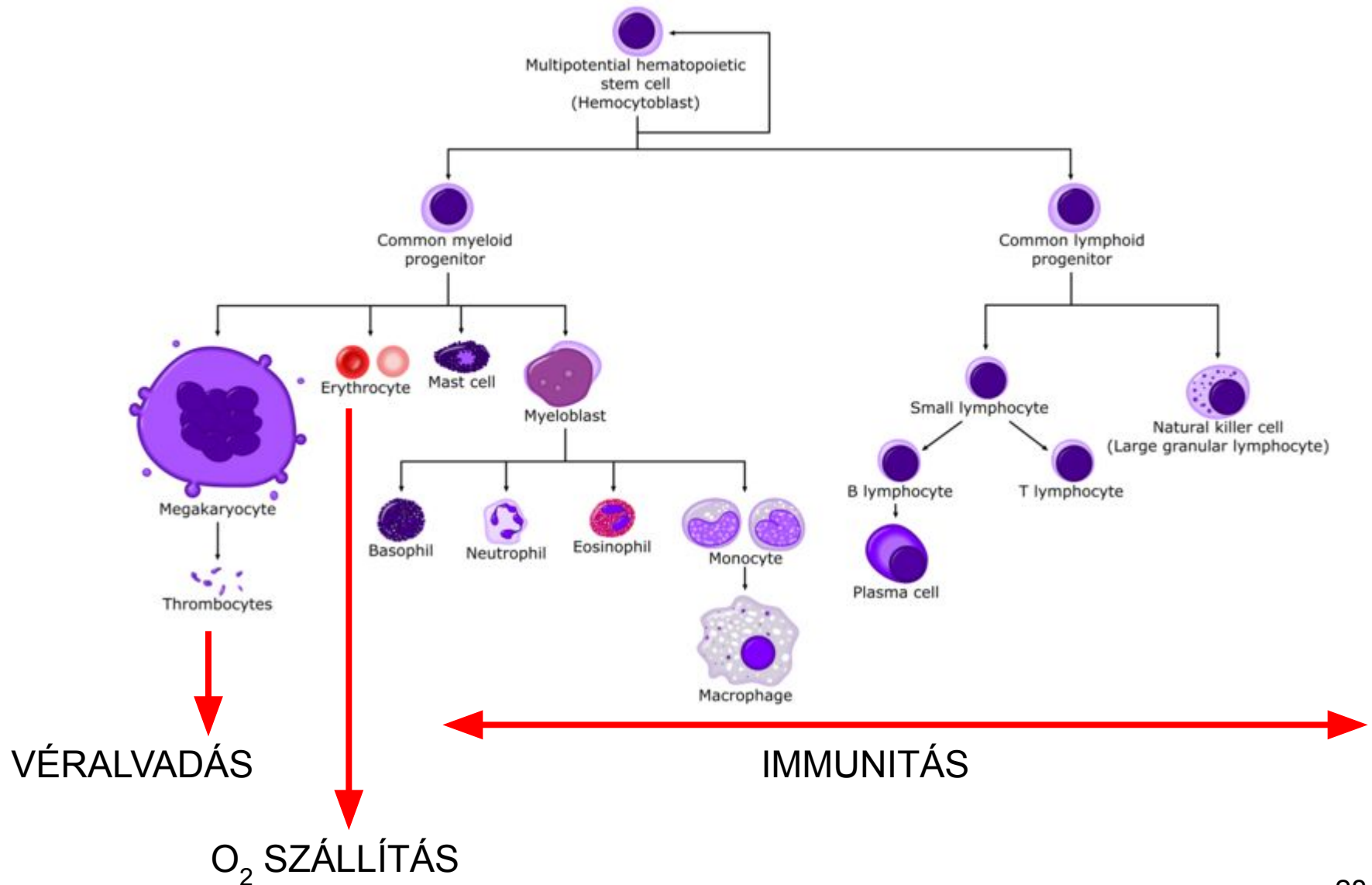


Az immunrendszer sejtjei

Az immunrendszer általános jellemzői

- Dinamikusan változó sejttöszetétel
- Képződés: a központi nyirokszervekben
- Differenciálódás:
 - a perifériás nyirokszervekben
 - az immunválasz helyszínén
- Morfológiai és funkcionális kategóriák
- Funkció zavar: immunhiányos állapot

Az immunrendszer sejtjei



SEJTTÍPUSOK

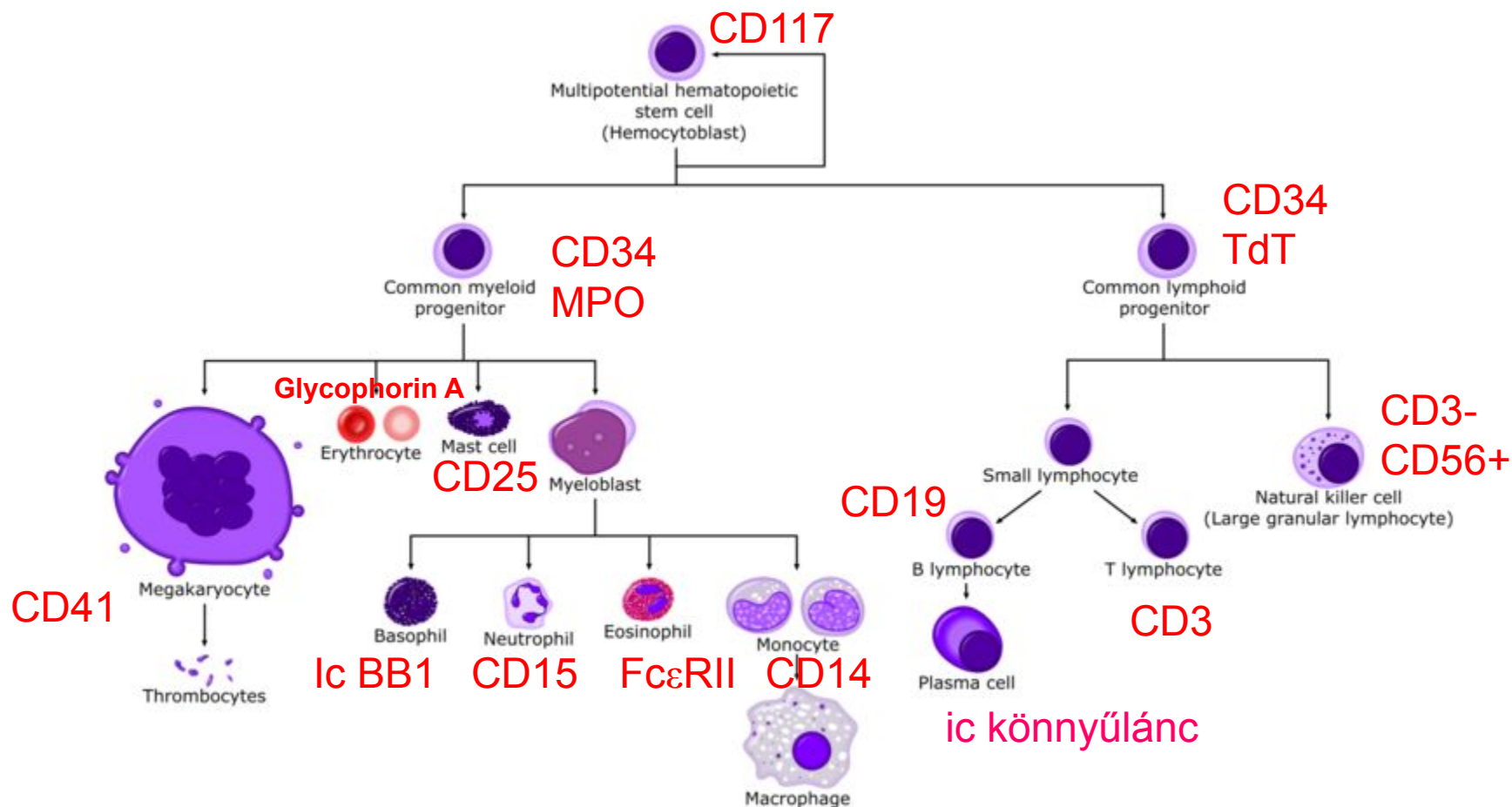
Cluster of Differentiation = CD

(Differenciálódási markerek)

Immunfenotipizálás: sejttípusok azonosítása a sejtfelszíni (néha intracelluláris) fehérjemintázatuk alapján
(Lásd az Áramlási citometria prezentációban!)

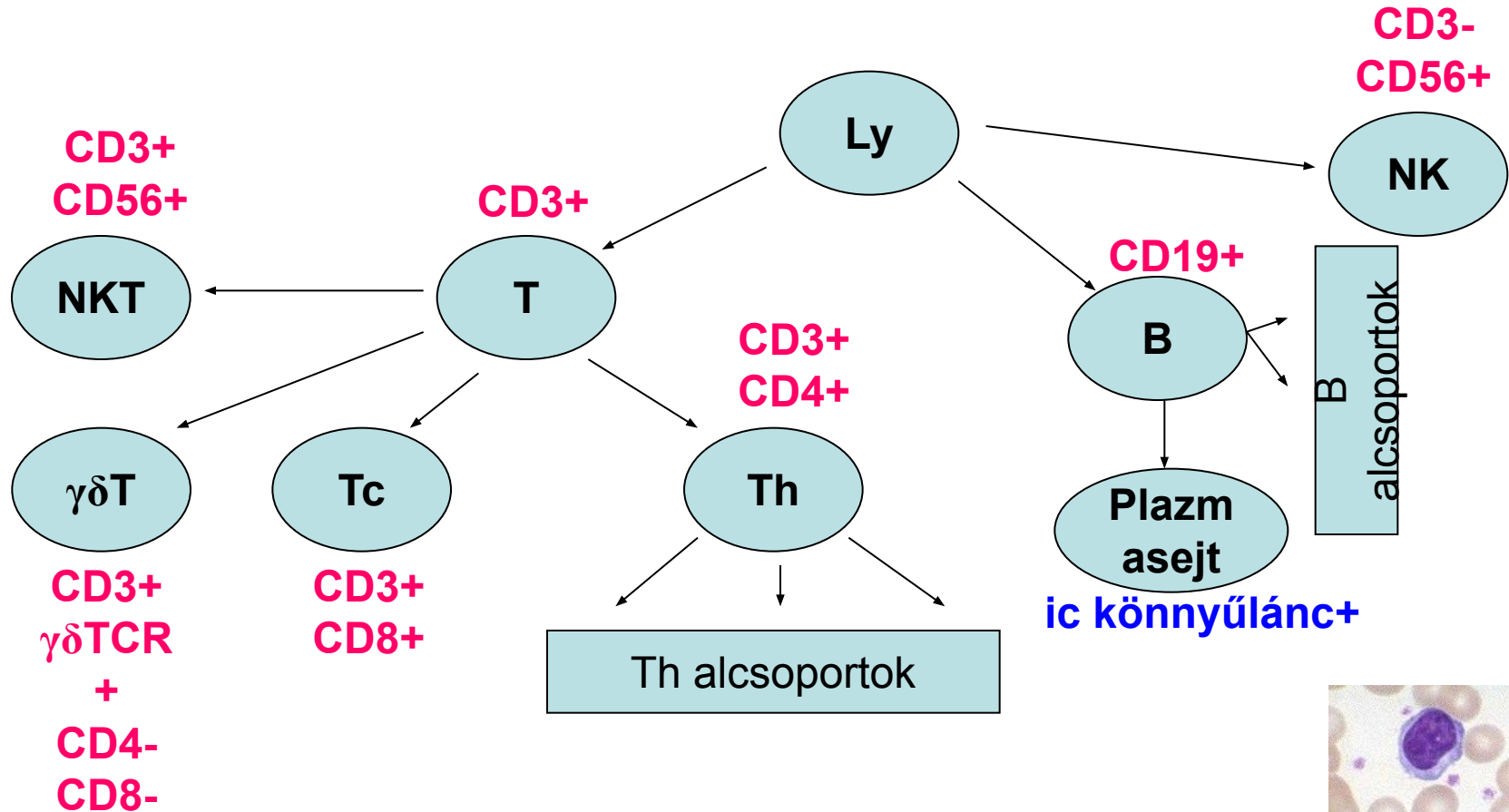
1. Leukocyta szubpopulációk azonosítása
2. Leukocyták érési / funkcionális állapotának meghatározása

Az immunrendszer sejtjeinek azonosítása immunfenotipizálással

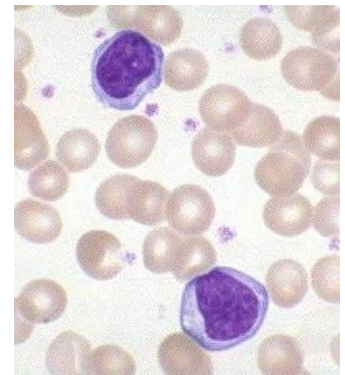


Lymphocyta alcsoportok

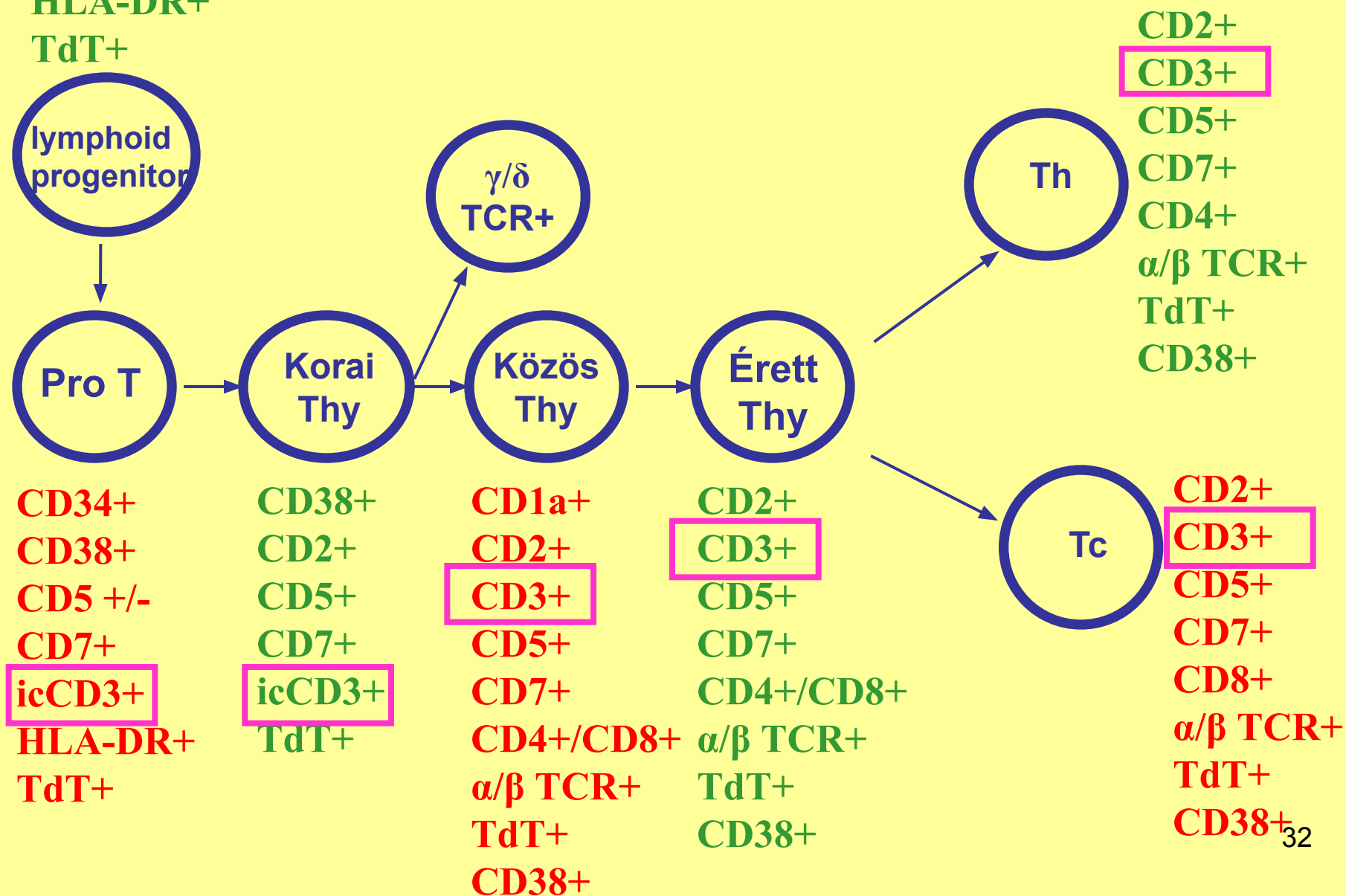
Funkcionális és morfológiai (immunfenotípus) kategóriák



(További részleteket lásd az Áramlási citometria prezentációban!)



T SEJTVONAL DIFFERENCIÁLÓDÁSI ANTIGÉN MINTÁZAT



Az immunrendszer sejtjeinek vizsgálata

Quantitativ és qualitativ vérkép

Csontvelő kenet ill. biopszia

Cytokémia

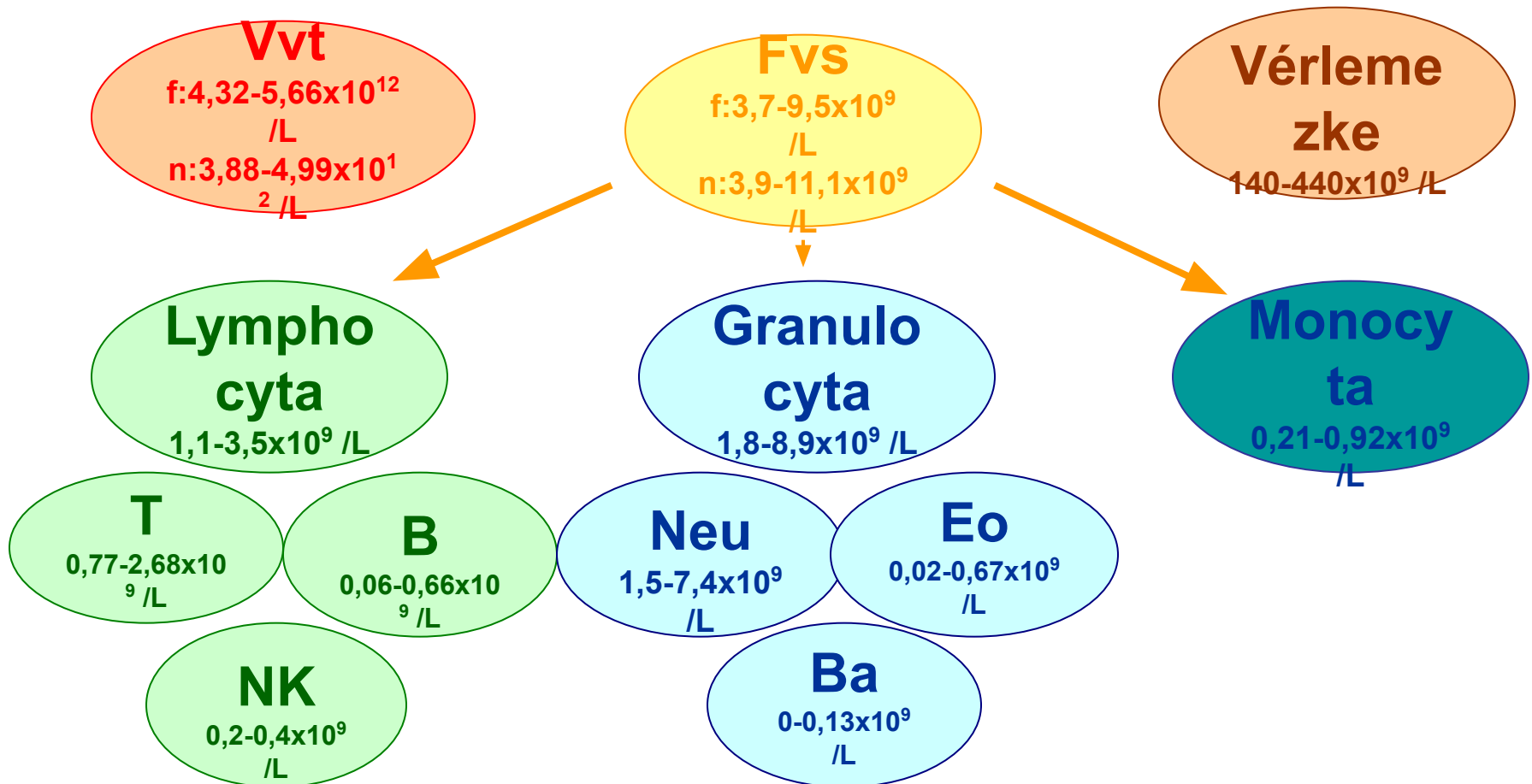
Flow cytometria, immunhisztokémia

Genetika

(Citogenetika, mol. gen.: lásd Genetika és genomika tantárgynál)

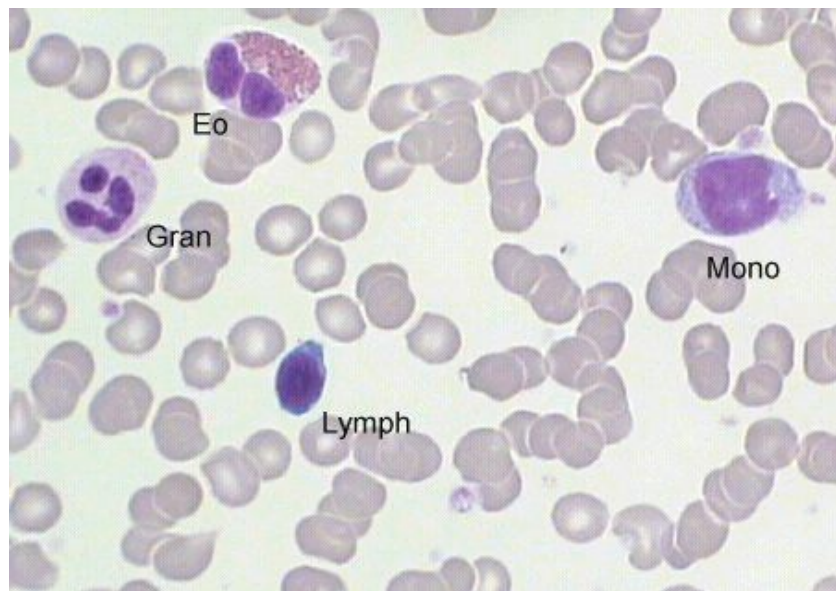
Quantitativ vérkép:

Vérsejt szubpopulációk normál laboratóriumi értékei perifériás vér

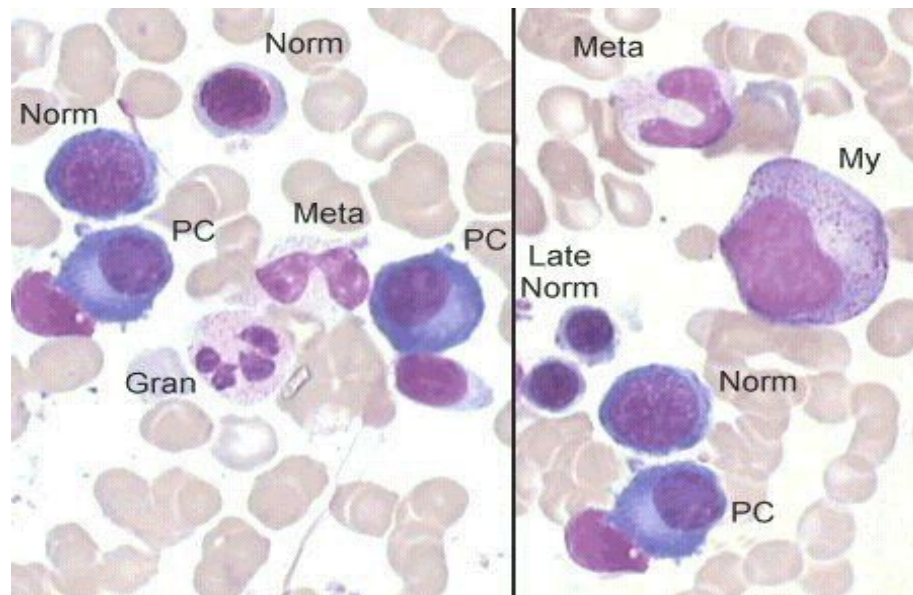


Milyen **fiziológiás** állapotban térhet el a normálistól?

Perifériás vér és csontvelő kenet



Normál perifériás vér



Normál csontvelő

5

WBC	4.91	[$\times 10^9/L$]	WBC Flag
NEUT	2.40	48.9 [%]	
LYMPH	2.31	47.0+ [%]	
MONO	0.14	2.9 [%]	
EO	0.05	1.0 [%]	
BASO	0.01	0.2 [%]	
RBC	1.95	[$\times 10^9/L$]	

A vizsgálat célja:

Sejttípusok jelenlétének / hiányának vizsgálata

Sejtarányok meghatározása

Kóros sejtalakok kimutatása

Cytokémiai vizsgálatok

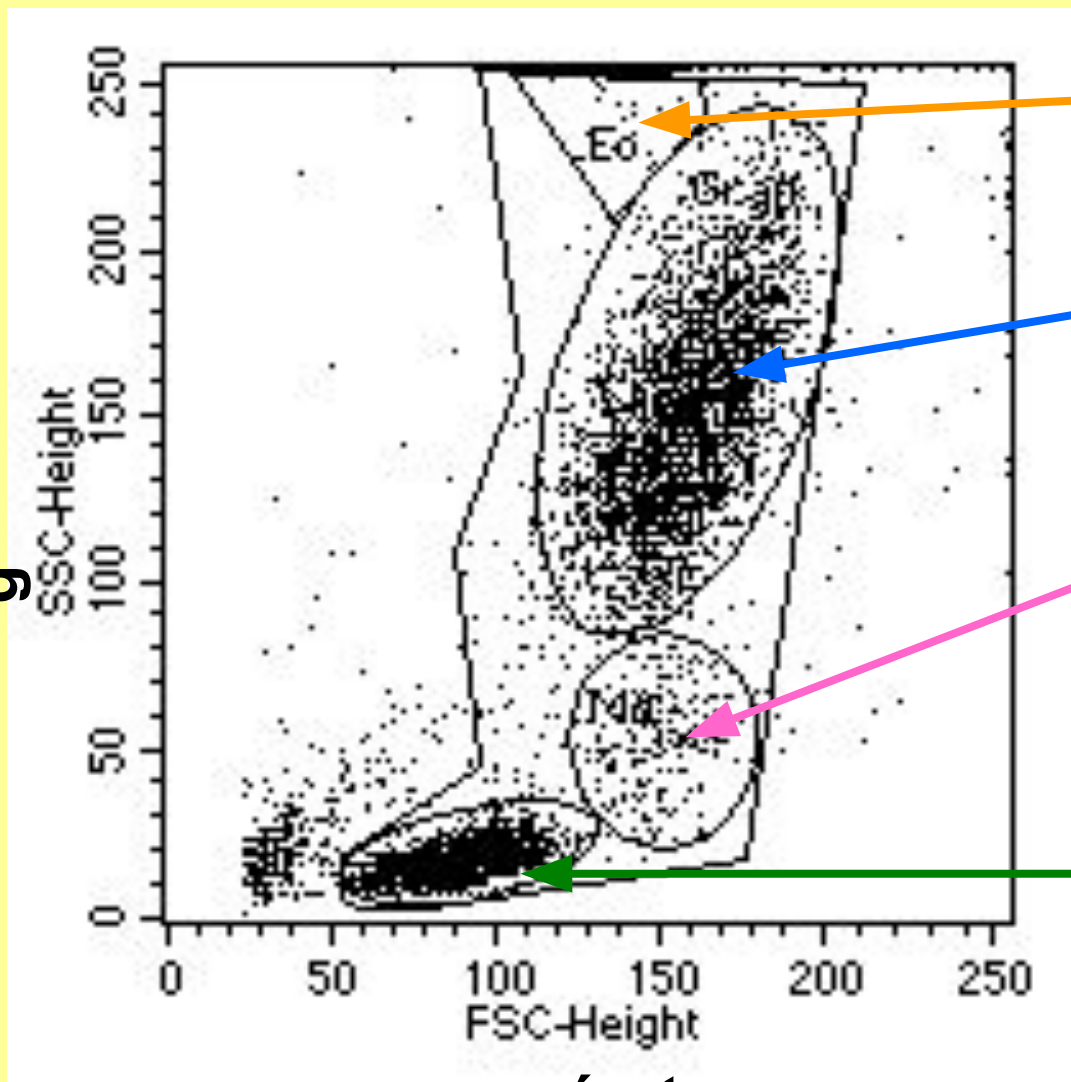
	Mo	Neu	Ly	
Sudan black B		++	+	-
MPO	+	+	-	
Nem spec. észteráz		++	+	-
a-naftilbutirát				
észteráz	++	+	-	
a-naftilbutirát észt.				
NaF gátlással		++	-	-
PAS	-	-	+	

Flow cytometria

Sejttípusok méret és struktúráltság szerint

granuláltság

g



Eosinophil granulocyte

Neutrophil granulocyte

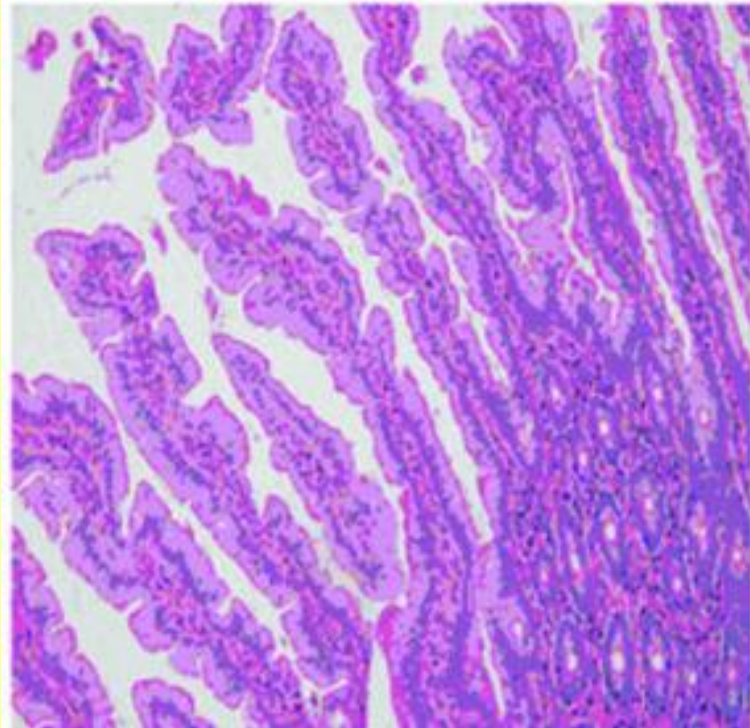
Monocyta

Lymphocyta
Basophil granulocyte

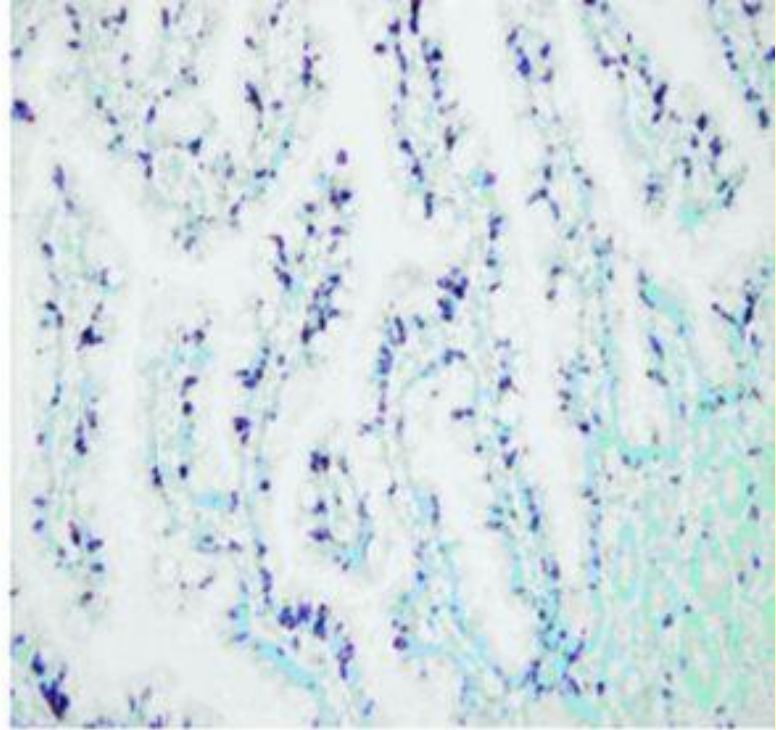
méret

Immunhisztokémia

a)



b)



- a) A normális boholystruktúra (hematoxin-eozin festés, 200-szoros nagyítás),
b) Gluténszenzitív enteropathia szövettani képe: megnövekedett számú intraepithelialis lymphocytá látható (**CD3-reakció**)

LAM 2005;15(3):210-3.

Kommunikáció az immunrendszer sejtjei között

Kommunikációs lehetőségek

1. Direkt sejt-sejt interakciók

Partnermolekulák (receptor – ligand; adhéziós fehérjék)
⇒ átmeneti
sejtkölcsönhatások
kialakítása

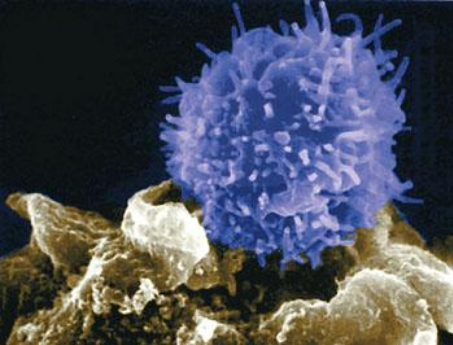
2. Szolubilis hírvivők

1. citokinek;
2. kemokinek;
3. a plazma „nagy fehérje kaszkád rendszerei”;
4. hormonok

3. Mikrovezikulák

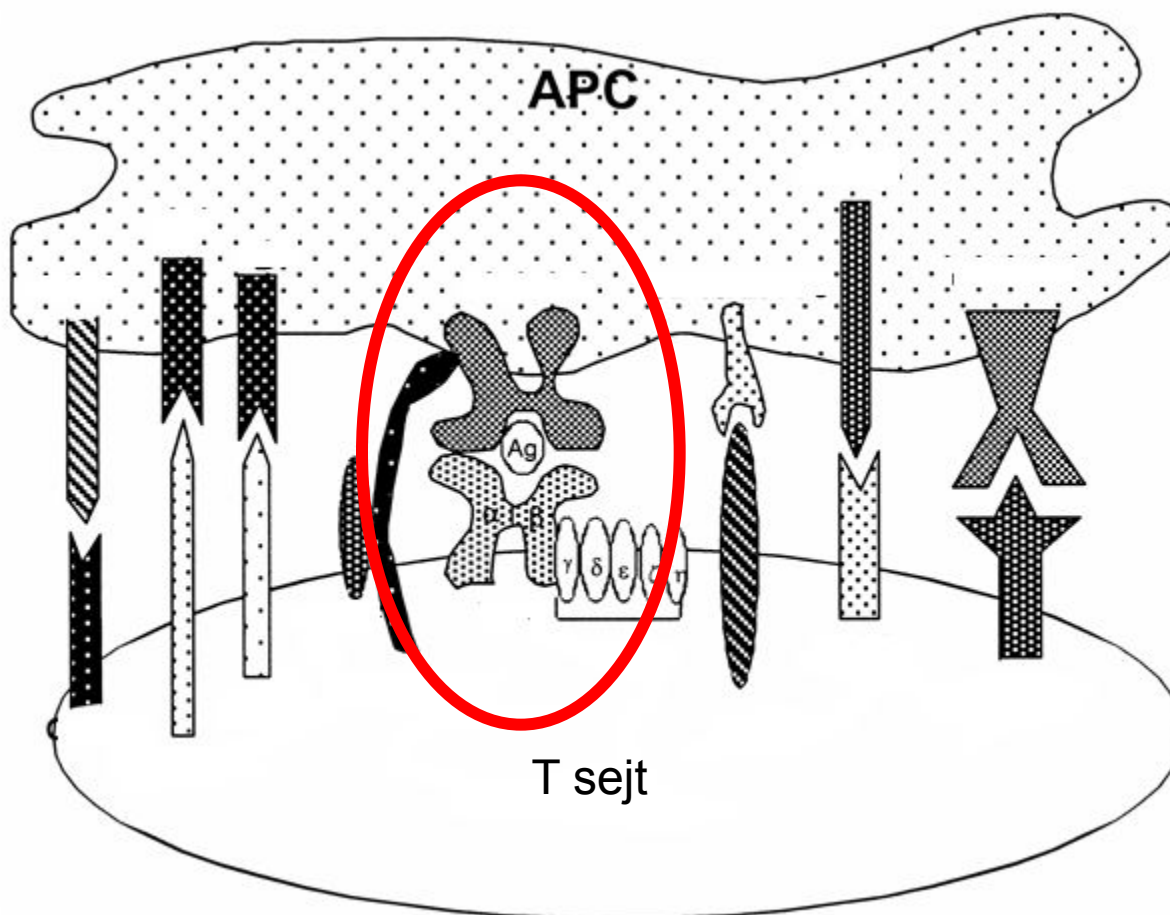
Célja

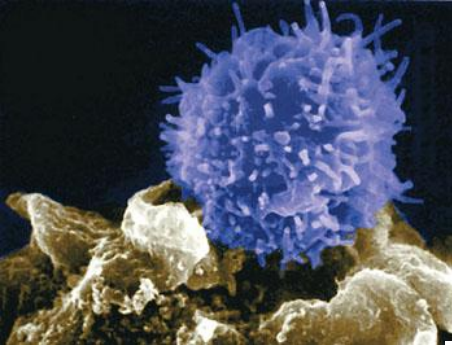
- a) a sejtek ismerkedése / találkozása,
- b) fajlagos sejtkölcsönhatások létrejötte ⇒ aktiváció / gátlás / differenciálódás / klonális felszaporodás / apoptózis
- c) „homing”



Direkt sejt-sejt interakció

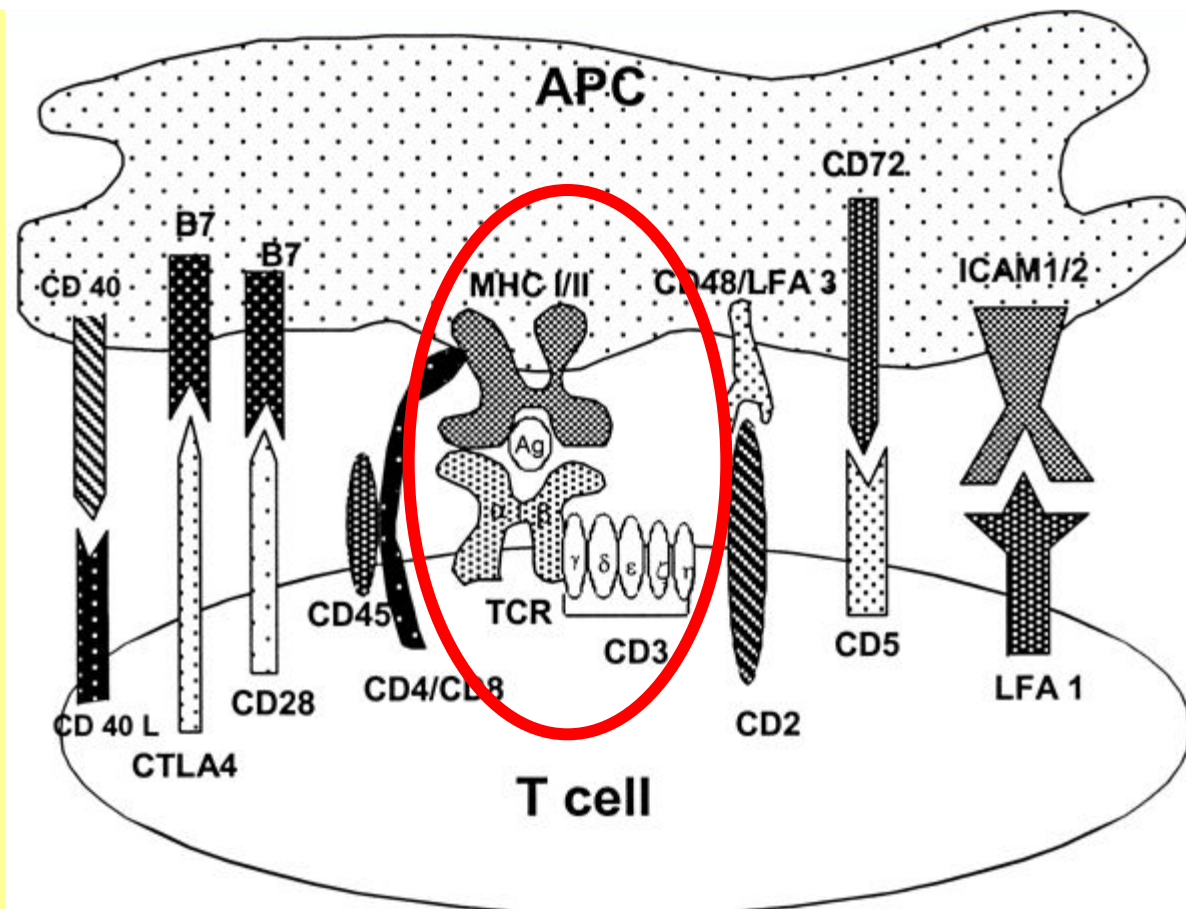
T lymphocita és APC kapcsolódása





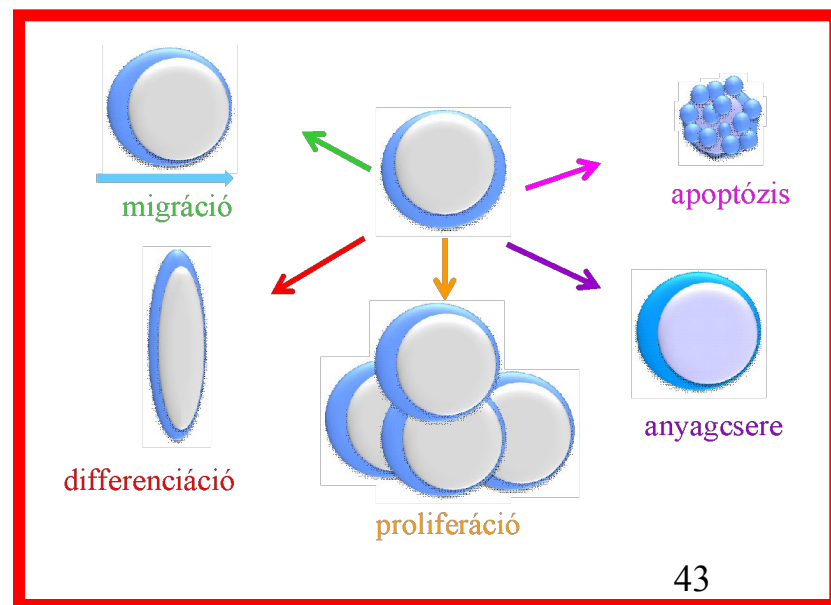
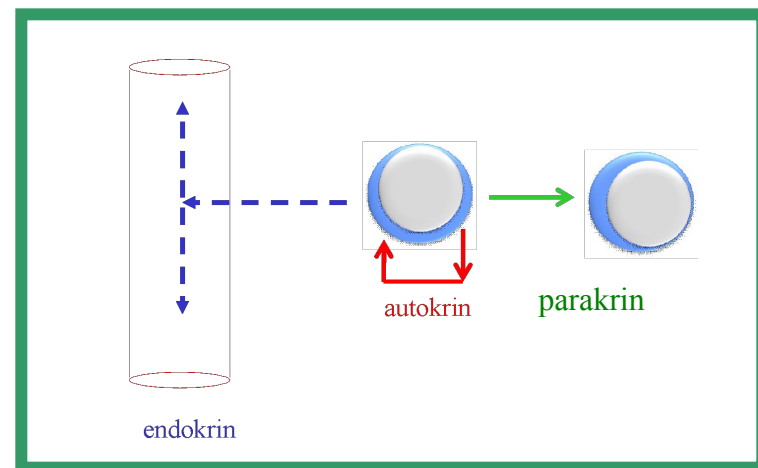
Direkt sejt-sejt interakció

T lymphocyt és APC kapcsolódása



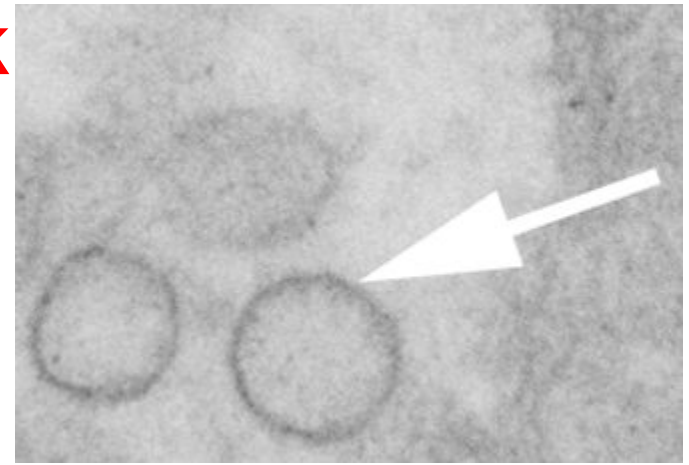
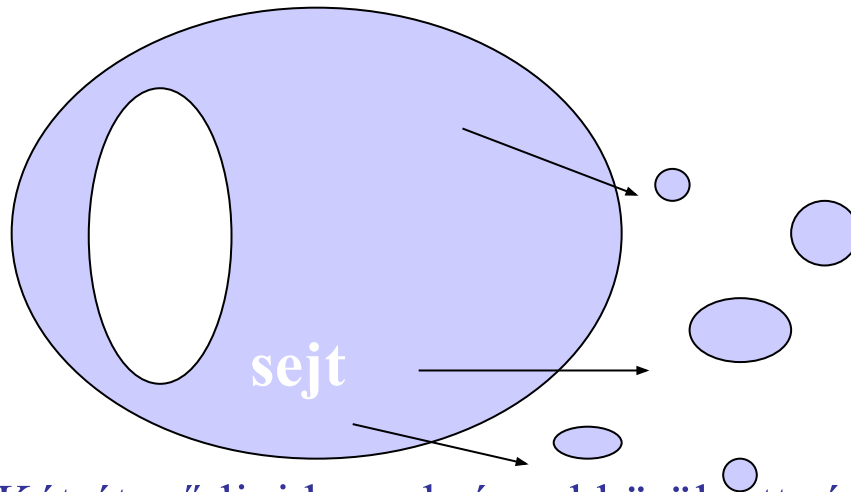
Kommunikáció szolubilis hírvívőkön keresztül: **CITOKINEK**

1. Peptidek, proteinek, glikoproteinek
2. Membránreceptorokon keresztül hatnak
3. **Autokrin, parakrin és endokrin hatás**
4. Hatásuk gyakran átmeneti
5. Funkcionális **redundancia**
6. Antagonista, additív, szinergista hatások
7. **Pleiotrópia**



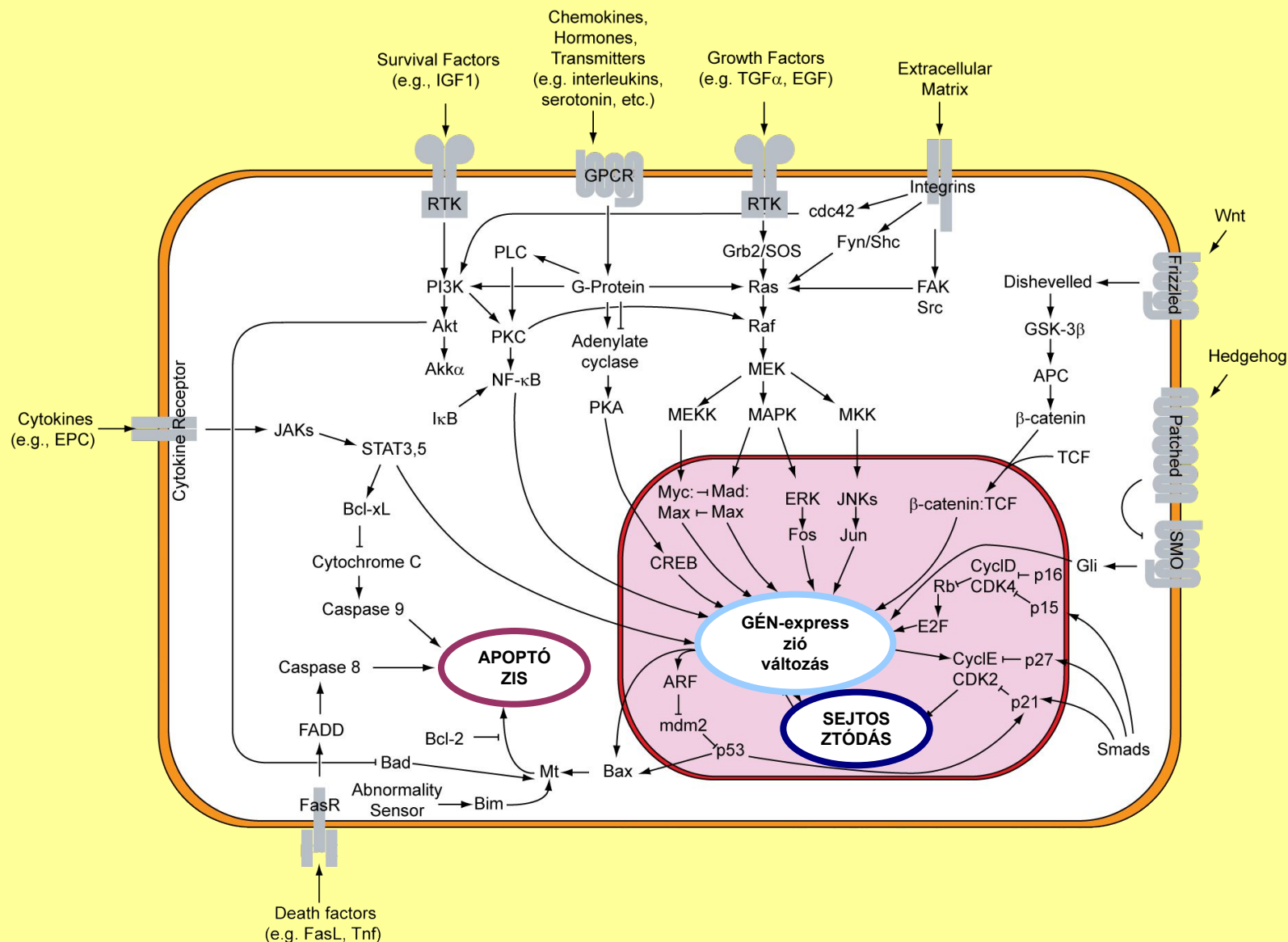
EXTRACELLULÁRIS VEZIKULÁK

Új kommunikációs útvonal



1. Kétrétegű lipidmembránnal körülvett részecskék
2. 30 nm – 1000 nm, heterogén csoport
3. sejtkultúrában a sejtípusok többsége szecernálja
4. Specifikus, komplex FEHÉRJEMINTÁZATOK „stimuláció és kostimuláció”
5. Elnyújtott hatás „membránhoz kötött stimuláló ágens”
6. Csomagolt üzenetek (Pl. nukleinsavak)
7. Izolálás: centrifugálás, ultracentrifugálás
8. Kimutatás: FACS, ELMI

A molekuláris interakciók „következményei” jelátviteli útvonalak befolyásolása



Irodalom

- Fülöp A. K. (Szerk.): Immunológiai szemináriumok, 1. fejezet.
- Falus A, Buzás E., Rajnavölgyi É. (Szerk.): Az immunológia alapjai, 3-21 old.

Következő hét: Antigén-antitest alapú módszerek

- Fülöp A. K (Szerk.): Immunológiai szemináriumok, 2. fejezet.
- Falus A, Buzás E., Rajnavölgyi É. (Szerk.): Az immunológia alapjai, 14. 6. fejezet